

University of Groningen

Sclerosis arteriae pulmonalis primaria

Zwaag, Geert Lourens van der

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1940

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zwaag, G. L. V. D. (1940). *Sclerosis arteriae pulmonalis primaria*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SCLEROSIS ARTERIAE
PULMONALIS PRIMARIA

G. L. VAN DER ZWAAG

SCLEROSIS ARTERIAE
PULMONALIS PRIMARIA

STELLINGEN.

I.

De zoogenaamde primaire pulmonalissclerose is in werkelijkheid secundair.

II.

Het is onjuist aan het ziektebeeld van de pulmonalissclerose den naam *Ayerza* te verbinden.

III.

Een verhoogde druk in de kleine circulatie bevordert de infiltratie met lipoiden in den wand der arteria pulmonalis en het ontstaan van arteriosclerose in dit vaatsysteem.

IV.

De klierkoorts van *Pfeiffer* dient te worden opgevat als een reactie van het reticulo-endotheliale stelsel op een specifieke infectie.

V.

De acute nephritis bij scarlatina ontstaat dan, wanneer het serum van den patiënt tengevolge van streptococceninfectie een bepaalden graad van nephrotoxiciteit bezit.

VI.

De door *Senear* en *Usher* beschreven huidaandoening is een bulleuse vorm van lupus erythematodes.

VII.

Bij langdurig gebruik van neusdruppels schrijve men geen paraffinehoudende middelen voor.

VIII.

Bij de operatieve behandeling van een hersentumor kan de histologische diagnose durante operatione van beslissende beteekenis zijn.

IX.

De operatieve verwijdering van verdachte lymphklieren in de halsstreek, bij een primaire kwaadaardige nieuwvorming in de mondholte of bovenste luchtwegen, dient te bestaan in het „en bloc” wegnemen van de lymphoglandulae submentales, submaxillares en diepere halsklieren, met resectie van de venae jugulares interna en externa, alsmede van de musculus sternocleidomastoideus.

X.

Het is te verwachten, dat de gevaren van de cardiazolshocktherapie — in het bijzonder de kans op wervelfracturen — de toepassing van deze therapie in de toekomst zeer aanzienlijk zullen beperken.

XI.

De theorie van Rosenthal, over de pathogenese van arteriosclerose, verdient ernstig overwogen te worden.

SCLEROSIS ARTERIAE PULMONALIS PRIMARIA

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. P. J. VAN RHIJN, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 24 JANUARI 1940 DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR

DOOR

GEERT LOURENS VAN DER ZWAAG

ARTS

GEBOREN TE GORREDIJK

VAN GORCUM & COMP. N.V.
ASSEN

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN VROUW

Bij de voltooiing van mijn academische studie stel ik er prijs op, een woord van dank te richten tot de Hoogleraren en Oud-Hoogleraren der Natuur-Philosophische en Medische Faculteiten van de Universiteit te Groningen, voor het onderwijs dat ik van hen mocht ontvangen.

In het bijzonder ben ik aan U Hooggeleerde V o s, hooggeachte Promotor, veel dank verschuldigd voor de groote belangstelling die Gij in mijn werk en persoon hebt getoond, bij het tot stand brengen van dit proefschrift. Het wordt door mij ten eerste op prijs gesteld, dat Gij eenerzijds mij de grootst mogelijke vrijheid hebt gelaten, terwijl Gij anderzijds steeds bereid waart, mij met raad en daad bij te staan. De jaren waarij Gij mij in de gelegenheid hebt gesteld als Uw assistent werkzaam te zijn, zullen zonder twijfel zeer vruchtbaar zijn voor mijn toekomstige werkring.

Hooggeleerde P o l a k D a n i ë l s, ik ben mij ten volle bewust, dat de aanleiding tot dit proefschrift mede haar oorsprong vindt in Uw groote belangstelling voor dit onderwerp. Voor de bereidwilligheid waarmede Gij alle gegevens ter beschikking stelt, ben ik U zeer dankbaar.

Hooggeleerde E e r l a n d, ik dank U, dat Gij mij aanstonds in de gelegenheid stelt in Uw kliniek als assistent werkzaam te zijn. Ik verwacht veel van de tijd waarin ik mij onder Uw leiding tot heilkundige zal kunnen ontwikkelen.

Ook U zeergeleerde B e h r, dank ik voor alles wat ik van U heb mogen leeren en voor de hulp die U mij hebt willen verleen, bij het bewerken van dit onderwerp.

Waarde v a n D a m, vaak heb ik een beroep op je hulpvaardigheid gedaan, echter nooit tevergeefs. Steeds vond ik jou tot helpen bereid. In meer dan één opzicht leerde ik je kennen en waardeeren. Onze vriendschap wordt door mij op zeer hoogen prijs gesteld.

Veel dank ben ik verder verschuldigd aan U, zeergeachte mej. J a n s o n i u s en aan U geachte v a n D r i e s s e n en E l z i n g a, voor de daadwerkelijk verleende steun bij het verzorgen van het technische en experimenteele deel van dit proefschrift.

Tenslotte dank ik alle anderen, die mij op eenerlei wijze behulpzaam zijn geweest bij het tot stand brengen van dit proefschrift.

INHOUD.

	blz.
INLEIDING	11
HOOFDSTUK I.	
KORT OVERZICHT OVER ARTERIOSCLEROSE IN HET	
ALGEMEEN	13
A. Het begrip arteriosclerose	13
B. Pathogenese en aetiologie der arteriosclerose	16
C. Experimenteele arteriosclerose	22
HOOFDSTUK II.	
LITTERATUUR OVER SCLEROSE DER ARTERIA PULMONALIS	30
A. Het begrip der primaire en secundaire pulmonalis- sclerose	30
B. Pathogenese en aetiologie der secundaire pulmonalis- sclerose	32
C. Pathogenese en aetiologie der primaire pulmonalis- sclerose	37
D. Clinisch ziektebeeld der primaire pulmonalis- sclerose	40
HOOFDSTUK III.	
BESCHRIJVING DER WAARGENOMEN GEVALLEN VAN SCLEROSIS ARTERIAE PULMONALIS PRIMARIA	44
HOOFDSTUK IV.	
EIGEN EXPERIMENTEEL WERK	84
A. Inleiding en methode van het onderzoek	84
B. Eerste proefreeks. Intraveneuse inspuiting van paraffine	90
C. Tweede proefreeks. Behalve intraveneuse inspuiting van paraffine, tevens toediening van cholesterine ..	95
D. Derde proefreeks. Uitsluitend toediening van cho- lesterine.....	107
E. Overzicht van de verkregen uitkomsten	109

HOOFDSTUK V.	
BESCHOUWINGEN	111
SAMENVATTING	120
Summary	123
Résumé	126
Zusammenfassung	129
LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITTERATUUR	132

INLEIDING.

Niet zelden krijgt de patholoog-anatoom sclerotische veranderingen te zien in de longslagader en hare vertakkingen, en hij weet, dat deze op verschillende wijze kunnen tot stand komen. Zoo is bij voorbeeld bij algemeene arteriosclerose op hoogen leeftijd ook vaak de arteria pulmonalis in meer of mindere mate aangetast. Verder kunnen dergelijke veranderingen in dit vaatsysteem worden aangetroffen, niet alleen bij aangeboren of verkregen klepgebreken van het hart — vooral bij stenose van de valvula mitralis — maar ook bij chronische aandoeningen van het longweefsel — bij voorbeeld bij emphyseem — of bij ontstekingsprocessen in den wand van de kleinste takjes der longslagader, welke tot belangrijke vernauwing van het lumen dezer vaatjes leiden: endarteriitis obliterans.

Bovendien bestaat er nog een bijzondere vorm van sclerose der arteria pulmonalis, welke aan een ingewikkeld en eenigszins vaag ziektebeeld beantwoordt, dat men met den naam „primaire pulmonalissclerose” pleegt aan te duiden. Dit betreft doorgaans betrekkelijk jonge menschen, die in hun eerste levensjaren geen klachten hebben, maar bij wie zich geleidelijk verschillende bezwaren ontwikkelen, waarbij moeheid, ademnood en zeer ernstige cyanose — vooral bij inspanning — op den voorgrond staan. Ondanks deze verschijnselen en ondanks roentgenologisch en electrocardiographisch onderzoek, gelukt het den clinicus lang niet altijd, de differentieele diagnose tusschen primaire en secundaire pulmonalissclerose met zekerheid te stellen en komt de patholoog anatoom, bij obductie van een aan „vitium cordis” gestorven patiënt, op grond van sterke hypertrophie van het rechter hart en van min of meer duidelijke sclerotische veranderingen van de longslagader, niet zelden per exclusionem tot de anatomische diagnose: „sclerosis arteriae pulmonalis primaria”.

Gedurende de laatste 15 jaar zijn in het Pathologisch Anatomisch Laboratorium vier zekere en twee twijfelachtige gevallen van primaire pulmonalissclerose waargenomen. Daar deze aandoening zeldzaam is en daar tot dusver nog geen uitvoerige mededeelingen hierover in ons land zijn verschenen, leek de nauwkeurige bewerking

van het bewaard gebleven materiaal zeker niet overbodig. Behalve Dijkstra, die in zijn proefschrift over de pathogenese en de aetiologie der arteriosclerose een beknopt hoofdstuk aan de sclerose der longvaten heeft gewijd, is het in Nederland alleen Prof. Dr. L. Polak Daniels, die door de demonstratie van een patiënt met primaire pulmonalissclerose op het Wis- Natuur- en Geneeskundig Congres in 1925 en door een Tomarkin lezing in 1935 te Spa, de aandacht op dit merkwaardige ziektebeeld heeft gevestigd. Het is voor een groot deel aan zijn belangstelling in dit onderwerp te danken, dat aan de obductieverslagen van deze gevallen bijzondere zorg is besteed.

De primaire pulmonalissclerose is al betrekkelijk lang bekend. Reeds in 1909 is hierover een uitvoerige studie verschenen van de hand van Posselt. Bij het nagaan van de buitenlandsche litteratuur en bij de bewerking der te Groningen waargenomen gevallen is een hypothese over de ontstaanswijze dezer eigenaardige aandoening naar voren gekomen, welke de vraag deed rijzen of daarvoor wellicht langs proefondervindelijken weg steun te verkrijgen was.

In dit proefschrift heb ik mij tot taak gesteld, deze vraag te beantwoorden. Na een kort overzicht in het eerste hoofdstuk over arteriosclerose in het algemeen en na een uitvoerige bespreking in het tweede hoofdstuk over de litteratuur betreffende sclerose van de arteria pulmonalis, worden in het derde hoofdstuk de vier zekere en de twee twijfelachtige gevallen van primaire pulmonalissclerose medegedeeld. Daarna volgen in het vierde hoofdstuk de uitkomsten der drie verrichte proefreeksen, terwijl tenslotte de beschouwingen in het vijfde hoofdstuk het verworven inzicht omtrent het wezen der zoogenaamde primaire pulmonalissclerose zullen toelichten.

HOOFDSTUK I.

KORT OVERZICHT OVER ARTERIOSCLEROSE IN HET ALGEMEEN

A. Het begrip arteriosclerose.

Sinds de uitvoerige onderzoeken van J o r e s weten we, dat arteriosclerose een zeer ingewikkeld proces is, waarbij we te doen hebben met degeneratieve en compensatoire hyperplastische veranderingen van den vaatwand.

J o r e s onderscheidde bij de arteriosclerose van de groote vaten twee soorten verdikkingen van de intima: 1°. de elastisch hyperplastische, welke opgebouwd is uit elastische lamellen en door afsplitsing van de lamina elastica interna tot stand komt; 2°. de regeneratieve bindweefselwoekering, welke uit collageen bindweefsel bestaat, waarin enkele dunne elastische vezeltjes voorkomen. De hyperplasie der elastische elementen vond hij altijd aanwezig in de diepste lagen van de arteriosclerotische „plaques” en het zijn vooral deze lagen, waarin de vettige degeneratie het eerst wordt aangetroffen. In de arteriosclerotische verdikkingen vond J o r e s altijd vettige degeneratie en hij houdt deze laatste dan ook voor primair ten opzichte van de regeneratieve bindweefselwoekeringen. Een steun voor deze opvatting was tevens, dat hij de elastische hyperplasie ook buiten de plaques aantrof, dus op plaatsen, waar de arteriewand macroscopisch glad en normaal is en dat door hem hierin ook niet zelden vervetting werd gezien. Met andere woorden: de bindweefselwoekering is zeker niet primair en de vervetting secundair, zooals velen meenden. Volgens J o r e s heeft men bij de arteriosclerose dus te doen met een hypertrophie van de intima — hyperplastische lagen van elastisch weefsel — waarin vettige degeneratie optreedt, welke op haar beurt weer aanleiding geeft tot regeneratieve bindweefselwoekering, hetzij diffuus, hetzij meer lokaal.

Ook M a r c h a n d kende aan de vervetting groote beteekenis toe. Hij dacht, dat de arteriosclerose zou ontstaan ten gevolge

van een algemeene voedingsstoornis van den vaatwand. Op het congres voor interne geneeskunde te Leipzig stelde hij daarom voor, den naam arteriosclerose, zooals die door *L o b s t e i n* in 1830 was gegeven, te veranderen in *atherosclerose*, om daarmee aan te geven, dat de primaire vette degeneratie ten nauwste samenhangt met de scleroseerende processen.

Te voren was *T h o m a* tot een eenigszins andere opvatting gekomen: Deze had waargenomen, dat er na de geboorte in de zoogenaamde „navelbloedbaan” — dat is de aorta, beginnend bij den ductus Botalli tot aan de oorsprongsplaatsen van de arteriae umbilicales — een intimaverdikking ontstaat, welke *T h o m a* verklaarde uit het feit, dat het bloedvolume door het sluiten van de arteriae umbilicales vermindert. Doordat nu de aorta relatief te wijd is, ontstaat er een verlangzaming van den bloedstroom, welke aanleiding geeft tot groei van de intima. Er is dus een aanpassing van den vaatwand. Bij de arteriosclerose stelde *T h o m a* zich iets dergelijks voor, alleen zou de wanverhouding tusschen bloedhoeveelheid en vaatlumen hier ontstaan door een wijder worden van het laatste. *T h o m a* nam namelijk een verzwakking van de media als primair aan, waardoor de vaatwand den bloeddruk niet langer kan weerstaan en gaat uitbochten, met als gevolg dat een stroomverlangzaming ontstaat.

J o r e s echter vond, dat de intimaverdikking niet tot de „navelbloedbaan” beperkt blijft, terwijl tevens de intimawoekering ontbrak, wanneer hij door middel van sympathectomie een arterieverwijding tot stand bracht. Langzamerhand is de theorie van *T h o m a* dan ook in discrediet geraakt, al heeft de leer van de primaire verzwakking der media nog wel aanhangers, bijvoorbeeld *F a b e r*, *B e i t z k e*, *B a r a c h* en anderen.

F a b e r kwam — in tegenstelling met *M ö n c k e b e r g* — tot de conclusie, dat de arteriosclerose in de centrale en periphere arteriën één en hetzelfde proces is, waarbij de veranderingen van de media aan die van de intima voorafgaan. Hij toonde aan, dat verkalking ook in de media van grootere arteriën veelvuldig voorkomt en hield de vervetting en verkalking voor het essentieele.

De meeste onderzoekers echter beschouwen tegenwoordig de intima-processen als primair en de media-veranderingen als gevolg daarvan. De definitie, welke *A n i t s c h k o w* dan ook op het

congres voor geographische pathologie te Utrecht in 1934 van de arteriosclerose gaf, was, dat we hierin hebben te zien: „Eine chronische Erkrankung der grösseren Arterien, deren morphologische Hauptmerkmale sind: herdförmige bindegewebige Verdickungen (Platten) der Innenhaut mit mehr oder weniger reichlicher Lipoidanhäufung, häufig auch mit Verkalkung und Geschwürsbildung.”

Wat nu deze vervetting betreft, deze is, zooals reeds opgemerkt werd, volgens J o r e s primair ten opzichte van de bindweefselwoekering, een meening, welke door T o r h o r s t niet gedeeld wordt. Deze laatste vond namelijk wel degelijk bindweefselwoekering in de intima zonder vervetting in de diepere lagen en rekende deze bindweefselvermeerdering dan ook tot de hypertrophische processen. Tevens vond hij, dat de vervetting niet de elastische vezels in de allereerste plaats betrof, zooals door J o r e s was aangegeven, doch vooral de grondsubstantie: de „Kittsubstanz”. Zijn leermeester A s c h o f f toonde aan, dat het vet voornamelijk bestaat uit cholesterine en de esters daarvan. Hij nam aan, dat deze uit het bloedplasma afkomstig zijn. De vervetting zou dus in den beginne een infiltratief proces zijn, een opvatting, welke ook door R i b b e r t werd voorgestaan. Deze vond namelijk in de intima spleten en holten met plasma gevuld en dacht zich deze ontstaan, doordat plasma in de intima was geperst. Bevat dit plasma nu lipoiden, dan kan men zich indenken, dat deze inderdaad op een dergelijke manier in de intima worden afgezet.

Over de vraag in hoeverre de lipoidinfiltratie, zooals we die bij jonge mensen in de aorta niet zelden vinden, als een beginstadium van de arteriosclerose moet worden opgevat, is men het nog niet geheel en al eens. Deze komen in hoofdzaak op dezelfde plaatsen in het vaatsysteem voor, waar ook de arteriosclerotische veranderingen bij voorkeur zijn gezeteld, namelijk in den achterwand van de aorta, op de splitsingsplaatsen der arteriën, enzovoort. A s c h o f f, A n i t s c h k o w, Z i n s e r l i n g en anderen zijn dan ook van meening, dat men deze lipoidinfiltratie als een voorstadium van de arteriosclerose moet beschouwen en dat deze, hoewel in den beginne reversibel, geleidelijk over kan gaan in echte degeneratie, met bindweefselwoekering als gevolg. Anderen daarentegen houden de lipoidinfiltratie voor iets geheel afzonderlijks.

B e i t z k e bij voorbeeld wees er op, dat de localisatie hiervan ook niet precies met die van de arteriosclerose klopt, terwijl ook F r o b o e s e en H u e c k meenen met twee verschillende processen te doen te hebben. T e n d e l o o merkt eveneens op, dat de sclerotische processen in de aorta meestal rondom de monding van de zijtakken ontstaan, terwijl de lipoiden zich meer tusschen deze plaatsen ophoopen. Algeheele overeenstemming hieromtrent bestaat er dus nog niet.

B. Pathogenese en aetiologie der arteriosclerose.

In het begin van de 19de eeuw waren er verschillende onderzoekers, welke de arteriosclerose voor een ontstekingsproces hielden. Deze opvatting werd bestreden door R o k i t a n s k y, die de oorzaak veelmeer zoekt in humorale veranderingen, waarbij hij de intimaverdikkingen als neerslagproducten uit het bloed beschouwde. Tegen deze humorale pathologie heeft V i r c h o w scherp stelling genomen. Volgens hem was de arteriosclerose een aandoening van ontstekingachtigen aard en hij sprak daarom van een e n d a r t e r i i t i s d e f o r m a n s c h r o n i c a. K o e s t e r was een dergelijke meening toegedaan en dacht zich de arteriosclerose, eveneens als een chronische ontsteking, welke zich van uit de adventitia naar de intima zou uitbreiden.

Later heeft men onder invloed van T h o m a en J o r e s deze ontstekingstheorie weer laten varen en is toen meer het wezen van de arteriosclerose gaan zien in een soort slijtageproces, ten gevolge van mechanische invloeden. J o r e s bij voorbeeld schreef de hypertrophie en de later volgende degeneratie van de intima toe aan mechanisch functioneele overbelasting van den vaatwand.

Ook A s c h o f f sprak van „Funktionelle Abnützung oder Ueberanstrengung”. Hij onderscheidde drie perioden van vaatveranderingen:

1°. die, welke gekarakteriseerd is door de ontwikkeling van elastisch weefsel in de intima, onder invloed van een toenemende lengtespanning; deze periode duurt tot het 25e of 30e levensjaar;

2°. die, waarin weinig of geen histologische veranderingen tot stand komen;

3°. die, waarin vervetting en bindweefselwoekeringen in de intima ontstaan.

Door te sterke rekking zou de „kitsubstantie” van de elastische vezels te lijden hebben en degenereren, terwijl zich hierin dan gemakkelijk vet zou afzetten. „Das eindringende Blutplasma lässt die funktionelle Abnutzung je nach seinen Cholesterinester oder Kalkgehalt mehr oder wenig deutlich hervortreten, macht so zu sagen die erfolgte Abnutzung sichtbar”.

Zeër zeker zijn voor de mechanische opvattingen verschillende argumenten aan te voeren. Men vindt bij voorbeeld, dat de arteriosclerose vooral begint op die plaatsen, welke het meest aan de inwerking van den bloeddruk blootstaan, namelijk de splitsingsplaatsen van de groote arteriën, de achterwand van de aorta rondom de oorsprongsplaatsen van de intercostale arteriën, enzovoort. Bij isthmusstenose heeft men vooral in dat deel van de aorta sterke arteriosclerose zien ontstaan, dat proximaal van de vernauwing is gelegen. (W e g e l i n). Voorts treft men sclerose van de arteria pulmonalis vooral dan aan, als er een drukverhooging in de kleine circulatie is. Ook is bekend, dat bij hypertonici de arteriosclerose meer en vaak in sterkeren graad voorkomt. Dit alles zijn dus argumenten, welke er voor pleiten, dat de bloeddruk en vooral de bloeddrukverhooging van groot belang zijn.

Men vindt echter, zooals G r o e d e l heeft opgemerkt, lang niet in alle gevallen, waarbij een aanzienlijke arteriosclerose bestaat, ook tevens een hypertensie en voorts heeft F a h r e r terecht op gewezen, dat, indien deze de oorzaak was, de arteriosclerose veel meer algemeen verbreid in het arterieele stelsel zou moeten voorkomen. Omgekeerd wordt lang niet bij alle hypertonici een sterke arteriosclerose aangetroffen. A n i t s c h k o w kwam dan ook tot de gevolgtrekking: „dasz der Hypertonie eher ein wichtiger verstärkender Einfluss auf die Arterioskleroseentwicklung, als die Rolle eines primären ausschlaggebenden Faktors in der Aetiologie der Arteriosklerose zuzuschreiben ist”.

L a n g e ging van een geheel ander gezichtspunt uit. Aan de hand van een omvangrijke experimenteele studie toonde hij aan, dat onder physiologische omstandigheden de arteriewand gevoed wordt zoowel van uit het stroomende bloed als van uit de adventitia, of, wanneer deze ontbreekt, van uit het omgevende weefsel. Onder bepaalde omstandigheden kan de voeding van den geheelen vaatwand volgens hem geschieden van uit het lumen of van uit de adventitia alleen. Bij de arteriosclerose nu zou er, zoo nam

L a n g e aan, langs nerveuzen weg een vaatverwijding ontstaan, waarvan een toeneming en verlangzaming van den vochtstroom in den wand het gevolg zouden zijn, met tevens een zoogenaamde „peristatische toestand” in de adventitieele stroombaan. Op grond van deze gewijzigde verhouding tusschen weefsels en weefselvochten zouden de veranderingen ontstaan, welke we bij arteriosclerose aantreffen: hyperplasie van de intima, vervetting, verkalking, enzovoort. Deze nerveuze invloeden, deze prikkels dus, zouden volgens L a n g e ontstaan of eventueel versterkt worden door mechanische invloeden, zooals bloeddrukverhooging bij voorbeeld, terwijl ook chemische prikkels van belang zouden zijn.

S t a e m m l e r vond, bij een aantal gevallen van arteriosclerose, veranderingen in de sympathische gangliën in den vorm van bindweefselinduratie. Deze sympathicusaandoeningen zouden via abnormale drukverhoudingen in het vaatsysteem arteriosclerose kunnen te voorschijn roepen of het ontstaan er van bespoedigen. De oorzaak van deze bindweefselvermeerdering in de gangliën zocht S t a e m m l e r in acute of chronische infecties.

R i c k e r heeft de theorie van L a n g e , welke in hoofdzaak ontleend was aan experimenten bij dieren, verder bij den mensch uitgewerkt. Hij wees er op, dat men de intima niet als gewoon bindweefsel moet beschouwen, doch als „bindweefsel, rustend op een geïnnerveerde muscularis”. Ook hij kwam tot de slotsom, dat arteriosclerose opgevat moet worden als een proces, dat zijn oorsprong vindt in nerveuze prikkels, welke een veranderde doorstrooming van den wand teweeg brengen.

Wat deze vochtstroomingen betreft, vonden W i n t e r n i t z, T h o m a s en L e C o m p t e door injectie- en „clearing”-methoden een min of meer uitgebreide vascularisatie van den wand en wel van uit de adventitia, van uit het lumen en van uit splitsingsplaatsen. Door deze vascularisatie zou er een reactie in den vaatwand mogelijk zijn, hetzij van exsudatieven of van meer productieven aard. Deze onderzoekers stellen zich de arteriosclerose voor als een reactie op een of ander agens, waarbij de productieve processen op den voorgrond staan. Ook zouden er gemakkelijk bloedingen kunnen optreden, welke, als deze klein zijn, geresorbeerd worden, terwijl grootere, waarbij de resorptie onvolledig is, ten deele georganiseerd worden. Zijn ze nog grooter, of komen er aldoor nieuwe bij, dan zou versterkt het gevolg zijn.

In dit necrotische weefsel nu kunnen lipoiden afgezet worden en dan soms ook verweeking volgen, waardoor dus een atheroom zou ontstaan. Over den aard van het agens laten W i n t e r n i t z c.s. zich niet met zekerheid uit, maar geven aan — onder verwijzing naar het werk van J o n e s en R o g e r s — dat het misschien in bacterietoxinen gezocht moet worden. Deze theorie komt dus eenigszins met die van K o e s t e r overeen, in zooverre namelijk, dat de arteriosclerose een aandoening van ontstekingachtigen aard zou zijn, welke zich via de vasa vasorum in den wand uitbreidt.

Sinds aangetoond was, dat de lipoiden in arteriosclerotische plaques uit cholesterine of esters daarvan bestaan en dat de vervetting in den beginne een infiltratie is, heeft men meer aandacht geschonken aan de cholesterinespiegel van het bloed en aan de normale of gestoorde cholesterinestofwisseling. Het feit, dat men bij diabetes heel vaak een sterke arteriosclerose aantreft, wees er ook wel op, dat een stofwisselingsstoornis van het cholesterine als één der factoren voor het ontstaan van arteriosclerose moet worden beschouwd. Omgekeerd vindt men bij arteriosclerose heel vaak hypercholesterinaemie, zij het dan ook zeker niet in alle gevallen. Terecht wijzen verschillende onderzoekers er met nadruk op, dat een stoornis in de cholesterinestofwisseling nog niet een hypercholesterinaemie behoeft te beteekenen.

Ook schijnt er eenig verband te bestaan tusschen een arcus senilis en arteriosclerose, terwijl R ö s s l e er op wees, dat bij patiënten met myxoedeem, die meestal een duidelijke hypercholesterinaemie hebben, arteriosclerose tamelijk veelvuldig en vaak in zeer sterke mate aanwezig is. Bij hyperthyreoidie daarentegen wordt betrekkelijk zelden een vaatproces in den zin van een sclerose aangetroffen, zooals G o l d s c h m i d t aan de hand van 115 gevallen heeft aangetoond.

Men heeft ook de verhouding tusschen dieet en arteriosclerose nagegaan en daarbij belangwekkende geopathologische verschillen opgemerkt. Zoo bleek bij voorbeeld, dat onder Eskimo's, die weinig neutraal vet — dat de resorptie van het cholesterine bevordert — gebruiken, weinig arteriosclerose voorkomt. Verder bleek, dat onder die volken, waarbij het voedsel zoowel cholesterine als neutraal vet bevat, de arteriosclerose algemeen verbreid voorkomt, terwijl onder Japanners, die vrij veel eiwit, doch weinig neutraal vet gebruiken, deze aandoening minder vaak wordt aangetroffen

(R o s e n t h a l). Treffend zijn ook de waarnemingen van J a f f é in Venezuela die daar weinig arteriosclerose zag en dat toeschrijft aan de vleesch- en vetarme voeding. De aorta is bij volwassenen meestal glad. „Plaques”, welke bij ons op ± 30 jarigen leeftijd geregeld gezien worden, komen daar pas bij veel oudere mensen voor, terwijl verkalking slechts zeer zelden gezien wordt. A s c h o f f aarzelde niet, de dalende frequentie van de arteriosclerose na den oorlog in centraal Europa aan het vetarme dieet toe te schrijven.

Daar het tenslotte — zooals algemeen bekend is — ook gelukt is om experimenteel bij dieren door voeding met cholesterine een aandoening te verwekken, welke zeer veel met de arteriosclerose bij den mensch overeenkomt, zooals bij voorbeeld A n i t s c h k o w, W a c k e r en H u e c k en vele anderen hebben aangetoond, kunnen we dus met zekerheid aannemen, dat naast mechanische factoren ook aan de cholesterinestofwisseling een invloed moet worden toegekend.

Zooals echter door M o s c h c o w i t z, H o r n o w s k i en anderen naar voren is gebracht, is het feit, dat de arteria pulmonalis relatief zelden sclerotische veranderingen toont, een krachtig argument tegen de opvatting, dat de aetiologie der arteriosclerose uitsluitend in een stofwisselingsstoornis gezocht zou moeten worden. Want in de arteria pulmonalis kan men vooral dán sclerotische veranderingen verwachten, wanneer de druk verhoogd is. Was de arteriosclerose in de longslagader het gevolg van een stofwisselingsstoornis, dan zouden immers de veranderingen in het geheele arterieele systeem moeten worden aangetroffen. Zoo zijn er dan ook combinatie-theorieën ontstaan — bijvoorbeeld R i b b e r t, A s c h o f f, H u e c k en anderen — waarbij men zich voorstelt, dat de lipoidinfiltratie in den wand vanuit het plasma door bloeddrukverhoging bevorderd wordt. Door den verhoogden druk en door de dien ten gevolge optredende rekking van den vaatwand, zou de grondsubstantie beschadigd worden en zouden de lipoiden zich daarin vooral afzetten.

Ook R o s e n t h a l heeft een combinatie-theorie opgesteld, welke echter eenigszins van de vorige verschilt. Hij stelt zich voor, dat er bij de systole lipoidhoudend bloedserum door de endotheellaag geperst wordt tusschen de elastische vezels, waar dit door de lamina elastica interna wordt tegengehouden. Tijdens de diastole wordt het serum met de lipoiden weer uit de intima geperst, doordat

de vaatwand tot zijn oorspronkelijke toestand terugkeert. De mate van uitpersing hangt niet alleen af van structuur en toestand van de elastische membraan, maar ook van de dikte der intima. Is deze expressie onvolledig, dan blijven de lipoiden dus in de intima liggen en kunen nu aanleiding geven tot degeneratie. Op ouderen leeftijd ondergaat het elastische weefsel veranderingen en dus ook de expressie, terwijl tevens de grondsubstantie in dien zin verandert, dat ze gemakkelijker vetten opneemt.

R o s e n t h a l vond een parallelisme tusschen de hoeveelheid vet in den aortawand en den graad der arteriosclerose. L a n d é en S p e r r y konden echter tusschen het cholesterinegehalte van het bloed en het vetgehalte van den aortawand een dergelijke samenhang niet vaststellen en concludeerden daaruit, dat er ook geen correlatie tusschen het bloedcholesterine en den graad der arteriosclerose bestaat.

Behalve de cholesterine-stofwisseling en de mechanische factoren, zijn er ook nog andere omstandigheden, waaraan bij het tot stand komen der arteriosclerose invloed moet worden toegekend. Zoo praedisponert bij voorbeeld oudere leeftijd voor het ontstaan van arteriosclerose, zonder dat men deze laatste evenwel als een eenvoudig slijtageproces mag beschouwen. Voorts is vooral van Fransche zijde gewezen op het belang van doorstane infectieziekten. Door velen echter wordt deze invloed betwijfeld. Ook over den invloed van tuberculose loopen de meeningen nogal uiteen, evenals over dien van alcohol. Verder is het wel waarschijnlijk, dat de klieren met interne secretie van aetiologisch belang zijn. Men heeft bij voorbeeld het bloed-cholesterine zien stijgen na castratie. De verhouding tusschen myxoedeem en arteriosclerose is vroeger reeds ter sprake gekomen.

Ten slotte zij nog opgemerkt, dat men ook bacteriën en bacterietoxinen als oorzaak van de arteriosclerose heeft beschouwd. J o n e s en R o g e r s vonden bij voorbeeld diplococcen in arteriosclerotische plaques, terwijl S e m e n o w, B e n s o n en S m i t h arterie-laesies verkregen bij konijnen na inspuiting met microorganismen, afkomstig uit menschelijke arteriën. Ook vroeger reeds heeft S a l t y k o w gemeend, experimenteel arteriosclerose te kunnen opwekken bij konijnen door inspuiting van bacteriën.

Samenvattende kan men zeggen, dat het zeer ingewikkelde en samengestelde proces, dat wij *arteriosclerose* noemen, het resultaat is van meerdere factoren, waarbij nu weer eens de eene, dan weer de andere op den voorgrond staat.

„Ein so komplizierter Prozess wie die Atherosklerose darf durchaus nicht als das Resultat eines einzigen Faktors angesehen werden. Es war das der Fehler fast sämtlicher früheren Autoren (A n i t s c h k o w).

C. Experimenteele Arteriosclerose.

Aan pogingen, om langs proefondervindelijken weg arteriosclerose te verwekken, heeft het in den loop der jaren niet ontbroken. Maar terecht wijst D i j k s t r a er in zijn proefschrift op, dat aan de proeven, welke vóór het onderzoek van J o r e s beschreven zijn, slechts betrekkelijk weinig waarde kan worden toegekend, aangezien men te voren verschillende vaatveranderingen met den naam arteriosclerose heeft bestempeld, welke in lateren tijd zeker tot de endarteriitis gerekend zouden zijn.

Overzien we de talloze experimenten, welke in den loop der jaren zijn genomen, dan blijkt dat men in beginsel op een drietal manieren heeft gepoogd, het verlangde resultaat te verkrijgen en wel

1° langs mechanischen weg;

2° door het toedienen en inspuiten van bepaalde chemische stoffen of van bacteriën en hun producten;

3° langs den weg van een of ander dieet.

Wat de eerste groep van experimenten betreft, heeft J o r e s reeds in 1903 het volgende onderzoek verricht: hij bracht bij konijnen een drukverhooging teweeg in een gedeelte van de groote circulatie door middel van een ligatuur om de aorta, welke het lumen vrij sterk vernauwde. Behalve regeneratieve bindweefselwoekering zag hij ook nieuwvorming van elastische lamellen, door afsplitsing van de lamina elastica interna. Tot echte arteriosclerose kwam het echter niet, want nooit trof hij vettige degeneratie aan.

H a r v e y comprimeerde dagelijks, gedurende 3 minuten, de aorta bij konijnen en zag dan soms verkalkingen optreden in dat gedeelte van het vat, dat proximaal van deze plaats was gelegen.

Algemeen bekend zijn ook de proeven van K l o t z, die konijnen dagelijks, 3 minuten lang, aan hun achterpooten ophing, om daardoor een bloeddrukverhooging in het bovenste deel van de aorta te verkrijgen. Inderdaad zouden aldus sclerotische veranderingen ontstaan zijn, maar anderen, zooals Steinbiss, Anitschkow en Fahr, die deze experimenten hebben herhaald, konden deze uitkomsten niet bevestigen.

Onze landgenoot Van der Perk verkreeg door rekking van den wand der arteriën duidelijke verdikkingen van de intima en verkalkingen in de media. Vervettingen werden door hem echter niet gezien, zoodat de verkregen afwijkingen niet tot de arteriosclerose in den zin van Jores gerekend mogen worden. Men kan dan ook wel zeggen, dat het tot nu toe niet gelukt is om langs mechanischen weg experimenteel een arteriosclerose te voorschijn te roepen, doch slechts een intimahyperplasie.

Wat de tweede groep van experimenten betreft, was Josué de eerste die in 1903 arterieveranderingen zag optreden door middel van het toedienen van injecties van adrenaline. Verschillende onderzoekers — onder anderen Erb junior — hebben deze proeven nagedaan en soortgelijke resultaten verkregen.

Tot de echte arterioclerose mogen ook deze uitkomsten echter niet gerekend worden, want het zijn in hoofdzaak necroses van de media, welke soms verkalken en tot compensatoire intimawoeelingen leiden. Vervetting van de intima vindt men er vrijwel nooit bij. Tegenwoordig staan deze afwijkingen dan ook bekend onder den naam „adrenaline-sclerose”. Beschouwde men in den beginne deze veranderingen als gevolg van den door het adrenaline verhoogden bloeddruk, later bleek uit de proeven van Waterman en B. Fischer, dat de oorzaak voor de verkregen afwijkingen gezocht moest worden in een toxische werking van het adrenaline op den vaatwand. Volgens Lange werkt het adrenaline door sympathicusprikkeling, waarbij de sterkte van den prikkel van groote beteekenis is. Een sterke prikkel zou vaatdilataatie geven en vooral hierbij zouden necroses tot stand komen, als gevolg van een gestoorden vochtstroom in den wand.

Doch niet alleen met adrenaline, maar ook met andere stoffen is het gelukt, dergelijke veranderingen teweeg te brengen. Zoo verkreeg bij voorbeeld B. Fischer bij zijn proeven met een

groot aantal stoffen — zooals zoutzuur, digaleen, melkzuur, phosphorzure kalk en thyreoidine — een vaatproces, gelijkende op de zoogenaamde adrenaline-sclerose. Ongeveer hetzelfde bereikten Adler en Hensel met nicotine. J. von Baló gaf konijnen langdurig ammoniumhydroxyde en zag dan arteriosclerose optreden van het adrenaline type. Hij schreef dit toe aan de acidose, welke door het ammoniumhydroxyde ontstond en zou de arteriosclerose, welke bij diabetes wordt aangetroffen, eveneens door de acidose willen verklaren. Hij vond echter bij zijn experimenten nooit vette degeneratie in de intima.

Ook met thyroxine kon von Baló bij konijnen een arterieverandering, in den zin van een adrenaline-sclerose, doen ontstaan, waarbij hij aan de hierbij eveneens voorkomende acidose grooten invloed meende te mogen toekennen. Jones heeft bij zijn proeven alcohol gebruikt, maar zelfs met groote hoeveelheden gelukte het hem niet bij zijn proefdieren arteriosclerose te verwekken. Ook hadden zijn proeven met loodzouten weinig succes.

De proeven van Jones en Rogers met bacteriën zijn reeds bij de bespreking van het begrip der arteriosclerose genoemd. Ook anderen hebben deze methode toegepast. Saltykow kreeg in 1908 arterieveranderingen, bestaande uit intimaverdikkingen, waarin vette en slijmige degeneratie, door herhaalde injecties met staphylococcen. Later echter heeft Saltykow gemeend, de verkregen resultaten te moeten toeschrijven aan het gelijktijdig toegediende melkdieet. Ook hebben verscheidene onderzoekers proeven genomen met vitaminen — en wel vooral met vitamine D — waarmee het aan velen, onder anderen aan Varela, Collazo, Moreau en Rubino, gelukt is, veranderingen, bestaande uit necroses en sterke verkalkingen van de arteriewanden, te doen ontstaan.

Dichter bij de menschelijke arteriosclerose staande en daarom dus van meer belang zijn de uitkomsten van de verschillende voedingsproeven, waarmee ik dan gekomen ben bij de 3^o groep experimenten. Ignatowsky voerde konijnen met vleesch om de veranderingen van de parenchymateuse organen te bestudeeren. Hierbij vond hij tevens veranderingen in den wand der aorta. Steinbiss zag bij konijnen door voeding met paardelever eveneens aortaveranderingen ontstaan, welke veel gelijkenis

toonden met de menschenlijke arteriosclerose: intimaverdikkingen, waarin vervettingen. *Stucky* verkreeg bij voeding met eidooyer in de aorta een vrij sterke intimahyperplasie met vettige infiltratie.

Reeds spoedig bleek cholesterine het werkzame bestanddeel bij deze voedingsproeven te zijn. Het gelukte namelijk aan *Anitschkow* en *Chaladow* om bij konijnen met cholesterinevoeding precies dezelfde aortaveranderingen te verwekken.

Onafhankelijk hiervan kwamen *Wacker* en *Hueck* tot ongeveer soortgelijke uitkomsten. Cholesterine alléén is veel minder werkzaam, dan wanneer het opgelost is in olie, terwijl deze olie op zichzelf geen veranderingen veroorzaakt. De vetten schijnen de resorptie van het cholesterine te bevorderen, terwijl ze volgens *Versé* ook ten deele voor de vorming van esters van het cholesterine gebruikt worden. Reeds enkele weken na het begin der voeding ontwikkelt zich lipo-cholesterinaemie. De cholesterine-waarde van het bloed stijgt geleidelijk en bereikt, volgens *Rohrschneider*, na 130 dagen haar maximum. Hierna treedt een daling in, zelfs al wordt meer cholesterine toegevoerd. Bij toediening van 0.5 gram cholesterine per dag verkrijgt men na ongeveer 4 weken macroscopisch zichtbare veranderingen. Deze bestaan uit geelwitte, licht verheven „plaques”, welke vooral gezeteld zijn in den boog der aorta en om de oorsprongsplaatsen van de arteriae intercostales. Bij microscopisch onderzoek vindt men intimaverdikkingen, bestaande uit regeneratieve bindweefselwoekeringen, maar ook uit hyperplasie der elastische vezels, waarin ophooping van lipoiden. Deze laatste worden volgens *Anitschkow* afgezet onder het endotheel, in de „kitsubstantie”, waarbij het ten deele door histiocyten wordt opgenomen, welke dan als groote, met cholesterine beladen cellen zichtbaar zijn. Volgens *Wacker* en *Hueck* zouden deze „cholesterin phagocyten”, zooals *Anitschkow* ze noemde, van het vaatendotheel afstammen.

Deze voedingsproeven met cholesterine zijn door vele onderzoekers nagedaan en bevestigd. Nu bleek echter, dat bij de proefdieren, welke cholesterine kregen, een lichte bloeddrukverhooging ontstond. Sommigen hebben hieraan groote beteekenis willen toekennen onder anderen *Knack* en *Schmidtman*, anderen daarentegen, zooals *Thölldt* en *Dominguez*

toonden aan, dat men eveneens een zware arteriosclerose kan doen ontstaan, als de bloeddruk bij dergelijke proeven binnen physiologische grenzen blijft. Desniettemin is gebleken, dat de bloeddruk toch van groot belang is, want wanneer A n i t s c h k o w de voeding met cholesterine gepaard deed gaan met een ligatuur van de aorta, of met suspensie der dieren, verkreeg hij sneller en met geringere doses cholesterine juist dezelfde veranderingen. A n i t s c h k o w is dan ook van meening, dat naast het cholesterine ook mechanische factoren een, zij het dan ook ondergeschikte, rol spelen, terwijl D u f f op het belang van een primaire beschadiging van den vaatwanden bij deze proeven heeft gewezen.

Bij gelijktijdige castratie treedt de „cholesterine-sclerose” eerder op, terwijl M e n n e en anderen hebben aangetoond, dat thyroxine het ontstaan van een dergelijke sclerose belemmert. V o n B a l ó schrijft deze invloed van het thyroxine toe aan een remmende werking hiervan op de lipase, welke zoowel bij de resorptie als bij de mobilisatie van de vetten en van het cholesterine uit de depôts van groot belang is. Ook bij den mensch heeft men door toediening van thyroxine een bestaande hypercholesterinaemie kunnen doen afnemen en het cholesterinegehalte van het bloed tot de normale waarde zien dalen (M. L é v y en E. L é v y). Sommigen zijn zelfs zoo ver gegaan om thyroxine als prophylacticum tegen arteriosclerose te willen toedienen.

Gelukken al deze proeven bij konijnen vrij gemakkelijk, bij omnivoren evenwel is het oneindig veel moeilijker om door toediening van cholesterine veranderingen in de arteriën te verkrijgen. Omnivoren scheiden het opgenomen cholesterine vrijwel dadelijk weer uit, zoodat het veel lastiger is hier hypercholesterinaemie op te wekken. Herbivoren echter bezitten geen regulatie-mechanisme; zij resorbeeren het cholesterine langzaam en scheiden het onvolledig weer uit.

Bij den mensch is van de cholesterine-stofwisseling nog betrekkelijk weinig bekend. Volgens velen zou deze zich gedragen als bij de omnivoren. Ook de mensch zou dus over een regulatie-mechanisme beschikken, waardoor het cholesterine in het bloed vrijwel onafhankelijk zou zijn van het toegevoerde. S s o k o l o f f kon dan ook bij proefpersonen na toediening van cholesterine geen hypercholesterinaemie aantonen. B ü r g e r verkreeg echter wel

degelijk hyperscholesterinaemie na toedienen van cholesterine aan proefpersonen en wel na 4 uur een stijging van 100 %, terwijl deze verhooging na 8 uur nog 50 % bedroeg.

Zooals reeds opgemerkt is, toont de „cholesterine-sclerose” zeer groote overeenkomst met de arteriosclerose, zooals die bij den mensch voorkomt. Geheel en al gelijk te stellen zijn deze processen echter niet. Men vindt bij de cholesterine-sclerose bij voorbeeld een veel geringere hyperplasie van de lagen der intima, terwijl er zelden een atheroom ontstaat. Voorts vindt men hierbij veel meer schuimcellen: „cholesterin phagocyten”, dan zulks bij de menschelijke arteriosclerose het geval is.

Versé zou deze verschillen willen verklaren uit het snelle tempo, waarmede de experimenteele cholesterine-sclerose tot stand komt. Een groot bezwaar tegen deze experimenten is, dat een dergelijke geweldige hypercholesterinaemie bij den mensch vrijwel nooit wordt aangetroffen. Toch gelukte het A n i t s c h k o w door het langdurig toedienen van kleine hoeveelheden cholesterine, bij konijnen een „cholesterine-sclerose” te verwekken, zonder dat het cholesterinegehalte van het bloed noemenswaard verhoogd was. Voorts wees R a b i n o w i t c h er op, dat een stoornis in de cholesterinestofwisseling zich niet per se behoeft voor te doen als een verhooging van het cholesterine gehalte van het bloed, maar ook kan bestaan uit een veranderde verhouding tusschen het vrije cholesterine en de cholesterine-esters.

Ondanks al deze argumenten betwijfelen toch nog velen of het cholesterine werkelijk de „materia peccans” zou zijn. Volgens de meesten is het cholesterine zeker niet de eenige oorzaak. Ware dit wel het geval, dan zou — en dit is een feit, waarop naar mijn meening lang niet genoeg de nadruk is gelegd — de arteria pulmonalis even vaak als de aorta sclerotische veranderingen moeten toonen. Daar sclerotische veranderingen in de longslagaderen echter vrijwel alleen dán optreden, indien er in de kleine circulatie een drukverhooging bestaat, moet men uit de boven opgesomde experimenten concluderen, dat niet alleen stoornissen in de cholesterine stofwisseling, maar ook mechanische invloeden bij het tot stand komen van arteriosclerose belangrijk zijn.

Bij al deze proeven hebben de onderzoekers in hoofdzaak hun aandacht gewijd aan het al of niet ontstaan van sclerose in de

aorta; over de arteria pulmonalis werd in de meeste publicaties ternauwernood gesproken. Proeven, welke ten doel hadden, sclerose in de longslagaderen teweeg te brengen, zijn in de literatuur vrijwel nergens beschreven. Wel heeft men bij verschillende experimenten, welke ten doel hadden aortasclerose te verkrijgen, tegelijkertijd afwijkingen in de arterien van de kleine circulatie gevonden. Zoo zag F r i e d l ä n d e r bij voorbeeld endarteriitische veranderingen in de arteria pulmonalis bij dieren, waarbij hij experimenteel een pneumonie had verwekt. Evenzoo vond C o x endarteriitis na inspuiting van crotonolie in de bronchiën, terwijl ook S t i e g l i t z afwijkingen in de arteriën beschreef bij konijnen, welke hij door inhalatie van loodzouten had vergiftigd. J o r e s stelde echter vast, dat in de arteria pulmonalis van konijnen ook spontaan intimaverdikkingen, van soms aanzienlijken graad, voorkomen en neemt dan ook aan, dat S t i e g l i t z dergelijke verdikkingen heeft gezien en deze ten onrechte aan de loodzouten heeft toegeschreven.

B e n n e t en S m i t h vonden veranderingen in de takjes der arteria pulmonalis bij ratten, welke een tijdlang in gecomprimeerde lucht hadden doorgebracht. Deze veranderingen bestonden uit verdikking en verharding van de wanden der arteriolen, veelal met celinfiltraties gepaard. Ongetwijfeld verschilt dit proces in vele opzichten van de arteriosclerose, zooals de schrijvers zelf trouwens ook reeds hadden opgemerkt. Bij de experimenteele adrenaline-sclerose kon F i s c h e r, ondanks zeer zorgvuldig onderzoek, geen veranderingen in de arteria pulmonalis vinden, in tegenstelling met Z i e g l e r en d' A m a t o, die wel degelijk ook in deze arterie afwijkingen vonden, welke van denzelfden aard waren als in de aorta, alleen in veel lichter grad.

Ook S a l t y k o w vond bij zijn proeven met injecties van staphylococcen een enkele keer plaques in de arteria pulmonalis.

Verder heeft men bij de experimenteele cholesterine-sclerose intimaveranderingen in de arteria pulmonalis aangetroffen, welke vrijwel gelijk waren aan die in de aorta, maar alleen altijd eenige graden zwakker. B a i l y was de eerste, die hierop de aandacht heeft gevestigd, hoewel K n a c k deze een jaar te voren ook reeds had gezien. S c h ö n h e i m e r vond bij alle dieren, welke over een periode van meer dan 100 dagen cholesterine hadden gekregen, intimaverdikkingen in de arteria pulmonalis met vettige degene-

ratie. Soms vond hij zelfs polypeuse woekeringen, welke het lumen geheel afsloten. De afwijkingen zijn echter veel minder duidelijk dan in de aorta en zouden volgens S c h ö n h e i m e r hiervan in geringe mate verschillen, doordat de productieve processen meer opvallen en de vervettingen iets meer op den achtergrond staan. Ook V e r s é vond bij zijn experimenten veranderingen in de arteria pulmonalis en haar vertakkingen, maar altijd waren deze in de aorta sterker en duidelijker dan in de longslagader.

Of het verschil in graad der afwijkingen tusschen kleine en groote circulatie door het verschil in druk verklaard zou moeten worden, hierover laten genoemde onderzoekers zich niet uit. Zeker is er alle reden om dit aan te nemen, daar immers de experimenten van A n i t s c h k o w er op wijzen, dat de bloeddruk van groot belang is. Hierop zal ik later moeten terugkomen.

HOOFDSTUK II.

LITTERATUUR OVER SCLEROSE DER ARTERIA PULMONALIS.

A. Het begrip der primaire en secundaire pulmonalissclerose.

Dittrich was de eerste, die er op heeft gewezen, dat de pulmonalissclerose lang niet zoo zelden wordt aangetroffen, als andere onderzoekers hadden gemeend en had hiermede dus de uitspraak van Bichat weerlegd, dat deze aandoening heelemaal niet zou voorkomen. Latere schrijvers zijn tot dezelfde overtuiging als Dittrich gekomen, ja, zelfs heeft Ljungdahl aangegeven, bij elke mitralisstenose van beteekenis, althans bij microscopisch onderzoek, sclerotische veranderingen in de arteria pulmonalis te hebben gevonden. Ook Moschcowitz vond niet zelden een sclerose van de longslagader, namelijk in 6,5 % van alle obducties. Hij vond tevens, dat de verdeeling over de beide geslachten hierbij gelijk was, terwijl arteriosclerose van de groote circulatie meer bij mannen werd aangetroffen. Voorts heeft Ljungdahl aan de hand van een groot en met zorg uitgekozen materiaal, het bestaan van een zoogenaamde seniele pulmonalissclerose aangetoond.

Sinds dit omvangrijke en zorgvuldige onderzoek kan men 3 vormen van pulmonalissclerose onderscheiden:

1°. de primaire pulmonalissclerose, waarbij de vaatveranderingen beschouwd worden als te zijn primair;

2°. de secundaire vorm, waarbij men de sclerose ontstaan denkt in aansluiting aan processen, welke een belemmering en diensgevolge een drukverhoging in de kleine circulatie met zich mee brengen;

3°. de seniele pulmonalissclerose, welke volgens het onderzoek van Ljungdahl boven de 70 jaar vrijwel constant bleek voor te komen.

Ad 1°. Bij de primaire pulmonalissclerose zijn volgens Steinerberg, Eppinger en Wagner, Schultz en anderen, meestal de kleinere en kleinste arterietakjes aangedaan, slechts

een enkele keer uitsluitend de grootere, zooals *Ljungdahl* en *Antenucci* hebben beschreven. De aorta toont hierbij meestal geen bijzondere afwijkingen.

Deze aandoening is vrij zeldzaam en betreft als regel jonge menschen van 20 tot 40 jaar. *Möbitz* wist in 1923 uit de literatuur 17 gevallen te verzamelen. Daarvan waren er 8 tusschen de 20 en 30 jaar en 5 tusschen de 30 en 40 jaar oud. *Steinberg* schatte in 1929 het aantal gevallen, dat toen bekend was, op ongeveer 20. Ook bij zuigelingen is deze aandoening bekend en wel in een drietal gevallen, beschreven door *Durante*, *Bryant* en *Ballantyne*. Zuivere gevallen van pulmonalissclerose waren dit echter niet.

Klob had reeds in 1865 een geval van primaire pulmonalissclerose beschreven, maar veel meer bekend geworden is dat van *Romberg* in 1891. Sindsdien zijn er een aantal gevallen gepubliceerd door *Aust* in 1892, *Laache* in 1899, *Mönckeborg* in 1907, *Rössle* in 1908 en *Ljungdahl* in 1915. Bij de sectie vindt men een geïsoleerde sclerose van de arteria pulmonalis en bij microscopisch onderzoek van de longen blijken vooral de kleinere en kleinste arteriën te zijn aangedaan. Een fraai voorbeeld daarvan levert het geval van *Seely*.

Ad 2°. Bij de secundaire pulmonalissclerose zijn het juist meestal de grootere takken, welke sclerotisch veranderd zijn. De aortaveranderingen kunnen hierbij gering zijn of ontbreken. *Parker* en *Weiss* vonden echter ook wel bij de secundaire vorm afwijkingen in de kleinere en kleinste takjes, bestaande uit hyalinisatie en zelfs necrose, terwijl ook *Tosetti* bij de secundaire vorm in een aantal gevallen arteriolsclerose heeft gevonden. *B. zu Jeddeloh* heeft een nauwkeurig histologisch onderzoek naar de capillairen ingesteld en kwam, in tegenstelling met anderen, tot de conclusie, dat daar wel degelijk veranderingen aan zijn te vinden, waarvan de voornaamste een verdikking van de basaalmembraan is.

Ad 3°. Wat de seniele pulmonalissclerose betreft, de afwijkingen zetelen hierbij volgens *Ljungdahl* en ook volgens *Dijkstra* veelal in de groote takken, minder in den stam. Ze zijn als regel gering en vaak alleen microscopisch te ontdekken. Men vindt dan intimaverdikkingen, welke niet zelden een neiging tot vette degeneratie toonen en waarvan de histologische bouw

overeenkomt met die van de aorta, zooals deze door J o r e s beschreven zijn. Geïsoleerd komt deze sclerose niet voor; altijd is tevens de aorta nog sterker veranderd. We zullen deze overigens onbelangrijke vorm dan ook moeten beschouwen als een onderdeel van een algemeene seniele arteriosclerose, zooals die bij oudere menschen zoo veelvuldig wordt aangetroffen.

B. Pathogenese en aetiologie der secundaire pulmonalissclerose.

Zooals reeds opgemerkt is, neemt men aan, dat deze ontstaat in aansluiting aan een of andere aandoening, welke een bemoeilijkte circulatie in de longen heeft gegeven. In de meeste gevallen betreft dit een stenose van het ostium mitrale. Reeds D i t t r i c h was het bekend, dat bij pulmonalissclerose heel vaak een dergelijk hartgebrek werd aangetroffen.

In 1901 beschreef B r ü n i n g 21 gevallen van secundaire pulmonalissclerose, waarbij 7 maal een mitralisstenose aanwezig was, terwijl P o s s e l t er 47 aantrof op 172 gevallen (27,3%). Rekende hij echter die gevallen mee, waarbij behalve een stenose van het ostium mitrale ook nog een ander klepgebrek aanwezig was, dan kwam hij op 40%. H o r n o w s k i publiceerde 11 gevallen van pulmonalissclerose, waarbij de aorta volkomen normaal was en waarbij in acht gevallen een mitralisstenose bestond.

L j u n g d a h l onderzocht de arteria pulmonalis in 36 gevallen, waarbij een vitium cordis bestond. Bij 25 daarvan was er een mitralisstenose. Hij vond nu, dat in alle gevallen, waarbij een stuwing in de longen van eenige beteekenis werd aangetroffen, de arteria pulmonalis sclerotisch was veranderd. L j u n g d a h l wees er echter met nadruk op, dat de graad van stuwing en de mate van arteriosclerose niet parallel gingen.

Waarom juist de mitralisstenose zoo groote beteekenis heeft, verklaarde R o m b e r g uit het feit, dat de capillairen in het systeem van de kleine circulatie zóó kort en wijd zijn, dat de veneuze drukveranderingen in het linker atrium en de longvenen gemakkelijk in het long-arteriestelsel hun invloed doen gelden. Ook toonde G e r h a r d t experimenteel aan, dat een matige stenose van het ostium mitrale reeds een belangrijke drukverhoging geeft in het veneuze en arterieele stelsel. De meeste onder-

zoekers, onder anderen L j u n g d a h l en P o s s e l t , kennen dan ook aan de mechanische factoren — drukverhooging en vaatdilatacie — de grootste beteekenis toe voor het ontstaan van een secundaire pulmonalissclerose bij mitralisstenose.

Niet alleen dit klepgebrek geeft evenwel aanleiding tot secundaire sclerose, ook bij andere hartaandoeningen zijn deze veranderingen beschreven, bij voorbeeld bij „myocarditis”. Hierbij stelt men zich voor, dat er door de slechte functie van de linker ventrikel een stuwung in de kleine circulatie zou ontstaan. E h l e r s en ook L j u n g d a h l hebben hiervan voorbeelden gegeven. Ook concretio pericardii cum corde kan volgens P o s s e l t en L j u n g d a h l een belemmering van de kleine circulatie teweeg brengen, met soms pulmonalissclerose als gevolg. P o s s e l t vond dit bij 15 van zijn 172 gevallen (9%). E i s e n m e n g e r vond een sclerose van de arteria pulmonalis bij een defect in het septum interventriculorum.

W ä t j e n beschreef het volgende geval: het betrof een kindje van 6 maanden, waarbij hij een transpositie van de groote vaten vond, terwijl tevens een defect bestond, zoowel van het ventrikel als van het atriumseptum. In de arteria pulmonalis, welke dus uit de linker ventrikel ontsprong, vond W ä t j e n intimaverdikkingen, waarin hier en daar vettige degeneratie. Vooral de kleinste takjes waren veranderd. Dat hier een aanzienlijke drukverhooging in de arteria pulmonalis had bestaan, is wel zonder meer duidelijk.

In de litteratuur vinden we verder ook talrijke voorbeelden, waarbij het open blijven van den ductus Botalli oorzaak van een drukverhooging in de kleine circulatie was, met als gevolg pulmonalissclerose. P o s s e l t heeft uit de litteratuur 15 dergelijke gevallen verzameld. L j u n g d a h l beschreef het volgende geval. Het betrof een vrouw van 27 jaar, bij wie een open ductus Botalli en pulmonalissclerose werd gevonden, terwijl de rechter ventrikel enorm verdikt was (8 mm). Het sclerotische proces was vooral gezeteld rondom en tegenover de inmonding van den ductus Botalli: een localisatie dus, pleitend voor de mechanische opvatting, welke men over het ontstaan van een secundaire pulmonalissclerose heeft.

Een andere groep van aandoeningen, welke nogal eens sclerose van de arteria pulmonalis tot gevolg heeft, is die van de chronische

longprocessen. Sinds de mededeelingen van D i t t r i c h en S a u n é heeft men al verband gezocht tusschen chronisch longemphyseem en pulmonalissclerose, waarbij men deze laatste als gevolg van den verhoogden druk ontstaan dacht. D i t t r i c h echter verklaarde de vaatdilatatie, doordat de vaten zouden trachten de ruimte, welke door het verdwijnen van longweefsel gekomen was, op te vullen. Latere onderzoekers zochten de oorzaak van de dilatatie in den verhoogden druk, welke optreedt door een verkleining van de stroombaan, ten gevolge van het verdwijnen van capillairen ¹⁾.

Het is vooral F i s c h e r geweest, die op het verband van emphyseem en pulmonalissclerose de aandacht heeft gevestigd. Hij was van oordeel, dat er bij emphyseem altijd sclerose van de arteria pulmonalis aanwezig zou zijn. Tevens wees hij er op, dat naast emphyseem vaak pleura-adhaesies gevonden werden, welke ook een belemmering van de circulatie kunnen geven. P o s s e l t daarentegen, die zelf een groot aantal gevallen van ongecompliceerd emphyseem had onderzocht, vond lang niet altijd pulmonalissclerose. Hij was dan ook van meening, dat aan deze adhaesies een vrij groote beteekenis moest worden toegekend en verder ook aan chronische ontstekingsprocessen, welke aanleiding tot bindweefselvorming en schrompeling hebben gegeven.

Ook L j u n g d a h l heeft zich met dit vraagstuk bezig gehouden en 21 gevallen van emphyseem onderzocht, waarbij hij lang niet altijd de arteria pulmonalis veranderd vond, zelfs niet bij zeer zorgvuldig microscopisch onderzoek. Wel vond hij pulmonalissclerose, als het emphyseem aanleiding had gegeven tot stoornissen in de kleine circulatie. Bij ontbreken van circulatiestoornissen onderscheidde de arteria pulmonalis zich niet van die van andere, even oude personen. Met andere woorden, L j u n g d a h l meende de pulmonalissclerose, welke hij ook wel eens een enkele keer onder zijn gevallen aantrof, terwijl er geen circulatiestoornissen waren, onder de seniele sclerosen te moeten rangschikken. Hij formuleerde zijn conclusie aldus: „Es besteht aber in solchen Fällen, wo das Emphysem keine ausgesprochene Störungen des Lungenkreislaufs bewirkt hat, weder in der Häufigkeit noch in

¹⁾ Zie bij voorbeeld B e i t z k e in A s c h o f f s leerboek en L o e s c h k e in het handboek van H e n k e - L u b a r s c h.

der Intensität der Lungenschlagadersklerose ein deutlicher Unterschied zwischen den Emphysematikern und anderen alten Individuen."

In die gevallen, waarbij naast emphyseem secundaire pulmonalissclerose bestond, bleken heel vaak, zooals Ljungdahl, Fischer, Oberndorfer en anderen hebben beschreven, de kleine en kleinste arteriën sclerotisch te zijn.

Münzer heeft hierin aanleiding gevonden, om het verband tusschen emphyseem en pulmonalissclerose van een geheel anderen kant te beschouwen. Hij meende namelijk, dat de vaataandoening primair zou zijn („Kapillarsklerose") met als gevolg verdwijnen van longweefsel, verkleining van de stroombaan en hartshypertrophie. De oorzaak van deze sclerose der capillairen zocht hij in acute infectieziekten.

Een andere aandoening, waarbij sommigen, onder anderen Romberg, nog al eens pulmonalissclerose gezien hebben, is de chronische longtuberculose. Dit kon echter door anderen, bij voorbeeld Posselt en Ljungdahl, niet worden bevestigd. Posselt vond onder zijn 172 gevallen van secundaire pulmonalissclerose slechts 8 maal tuberculose van de long, dus bij een zeer gering aantal, terwijl Fischer, die 61 gevallen van pulmonalissclerose had onderzocht, eveneens van meening was, dat deze longaandoening daarbij geen beteekenis heeft. Aschoff zou dit willen verklaren door de geringe behoefte van het organisme aan zuurstof en aan de dientengevolge verminderde bloeddorstrooming van de longen. Ljungdahl is in zijn conclusies zeer voorzichtig. Volgens hem zou een chronische longtuberculose in sommige gevallen een geringe pulmonalissclerose teweeg kunnen brengen.

Wat de overige longaandoeningen betreft, heeft men, zoo bij voorbeeld Steiner, sclerose van de longarteriën gevonden bij pneumoconiosen en bij uitgebreide pleura-adhaesies, op de beteekenis waarvan Posselt reeds gewezen had. Compressie van één long behoeft, ook al bestaat deze lang, geen sclerose van de arteria pulmonalis te veroorzaken, zooals Ljungdahl aan de hand van een drietal gevallen aantoonde. Hierbij had er gedurende $\frac{1}{2}$ tot 2 jaar een dergelijke toestand bestaan, zonder dat er microscopisch ook maar een spoor van arteriosclerose in de longvaten te vinden was. Een rechtszijdige hartshypertrophie

vermelde L j u n g d a h l daarbij echter evenmin, zoodat dus circulatiestoornissen van eenige beteekenis in die gevallen ook wel niet bestaan zullen hebben.

G. L a u r a beschreef een geval, waarbij een dermoidcyste in het voorste mediastinum bestond, welke op de vaatsteel drukte en tevens een chronische pneumonie. De arteria pulmonalis was hierbij sclerotisch veranderd. Een verband tusschen diabetes en pulmonalissclerose kon L j u n g d a h l niet vaststellen, doch hij onderzocht slechts weinig gevallen. Ook D i j k s t r a vond dezen samenhang niet. Van een verband tusschen nieraandoeningen en pulmonalissclerose is volgens L j u n g d a h l niets gebleken.

Tenslotte moet nog een toestand genoemd worden, waarbij nogal eens sclerose van de arteria pulmonalis gevonden wordt, namelijk: kyphoscoliose. Is deze duidelijk aanwezig, dan schijnt de misvorming van de borstkas, welke daarbij voorkomt, een aanzienlijke belemmering van de kleine circulatie te veroorzaken. Men ziet hierbij dan ook nogal eens secundaire pulmonalissclerose. L j u n g d a h l vond dit bij 4 van de 5 gevallen van kyphoscoliose. W. F i s c h e r trof onder zijn 61 gevallen van secundaire pulmonalissclerose een aantal malen kyphoscoliose aan, waarbij bovendien soms pleura-adhaesies bestonden.

Vatten we het voorgaande samen, dan blijkt dus 1°. dat de pulmonalissclerose niet zoo zelden voorkomt en 2°. dat ze vrijwel alleen dan wordt aangetroffen, als er op de een of andere wijze een belemmering van de kleine circulatie bestaat.

Bij de weinige gevallen, waarbij een dergelijke belemmering niet aantoonbaar is, spreekt men van primaire pulmonalissclerose. Hiervoor is nog geen oorzaak gevonden.

Wat de secundaire vorm aangaat zijn de meeste onderzoekers, B r ü n i n g, F i s c h e r, L j u n g d a h l en anderen, van meening, dat de drukverhooging hier de oorzaak van de sclerose moet zijn. De mate van stuwings gaat echter, volgens L j u n g d a h l, niet parallel met den graad van arteriosclerose. Maar wat nog belangrijker is: niet elke drukverhooging in de kleine circulatie — ook al heeft deze aanleiding gegeven tot hypertrophie van het rechter hart — heeft sclerose van de arteria pulmonalis tot gevolg. Een geval van S t e i n b e r g levert hiervoor een duidelijk bewijs. Hij vond namelijk bij een obductie vrij sterke hypertrophie van

het rechter hart, maar geen spoor van arteriosclerose in de kleine circulatie. S t e i n b e r g en ook anderen, bijvoorbeeld P o s s e l t, zijn dan ook van meening, dat de verhoogde druk weliswaar voor het tot stand komen van secundaire pulmonalissclerose zeer belangrijk is, maar dat ook aan andere factoren een beteekeenis moet worden toegekend. We moeten dus wel aannemen, dat voor het optreden van een secundaire pulmonalissclerose de verhoogde druk onmisbaar is, maar dat de uitwerking hiervan op de arteria pulmonalis mede door andere factoren wordt bepaald.

Nog een enkel woord over pulmonalissclerose bij dieren. K r a u s e vond seniele pulmonalissclerose nogal eens bij honden en wel vooral in het eerste gedeelte van de arteria pulmonalis tot even voorbij de splitsing in de hoofdtakken. De afwijkingen waren vaak gering en alleen microscopisch te ontdekken. Vervetting werd uiterst zelden gezien. Ook prof. V o s zag deze afwijking in Indië bij talrijke honden, waarbij niet zelden de veranderingen reeds macroscopisch te herkennen waren.

C. Pathogenese en aetiologie der primaire pulmonalissclerose.

R o m b e r g beschreef in 1891 een sectie van een 24-jarigen jongen man, waarbij rechtszijdige hartshypertrophie gevonden werd en tevens pulmonalissclerose, zonder dat er, op welke wijze dan ook, een belemmering van de kleine circulatie aantoonbaar was. Sindsdien zijn langzamerhand meerdere gevallen bekend geworden, waarbij men evenmin een of andere belemmering van de circulatie heeft kunnen vaststellen.

Over de oorzaak van deze zoogenaamde primaire pulmonalissclerose lopen de meeningen nogal uiteen. R o m b e r g zelf wist er geen op te geven: „Die Ursache dieser eigenartigen isolierten Erkrankung der Lungenarterie aufzufinden erscheint unmöglich”. Nu waren de longvenen in dit geval nauwer dan normaal, een feit, waarop R o m b e r g zelf niet dieper is ingegaan, maar waaraan P o s s e l t wel waarde hechtte, aangezien hij daarin een belemmering van de circulatie zag. Ook H a r t beschreef twee gevallen en vond bij één daarvan nauwe venae pulmonales. Evenals P o s s e l t zag hij daarin een bemoeilijking van de kleine circulatie. Volgens P o s s e l t en H a r t zou er in deze

gevallen dus eigenlijk sprake zijn van een secundaire pulmonalis-sclerose, waarmee dan het aantal primaire gevallen sterk gereduceerd zou worden.

L j u n g d a h l echter was, naar analogie van de door S c h e e l bij gevallen van mitralisstenose vaak waargenomen nauwe aorta van meening, dat men bij deze nauwe longvenen met een dergelijke secundaire toestand zou te maken hebben. Hiermede nu kom ik op een andere omstandigheid, welke eveneens als oorzaak van de „primaire” sclerose der arteria pulmonalis is beschouwd. P o s s e l t heeft namelijk opmerkelijk gemaakt op de nauwe aorta en de kleine linker ventrikel, welke nogal eens bij gevallen van primaire pulmonalissclerose gevonden worden. Hij achtte het mogelijk, dat men te doen zou hebben met een aangeboren hyperplasie van de linker kamer en van de aorta, terwijl tevens een geringe weerstand van den wand der arteria pulmonalis zou bestaan. Maar volgens L j u n g d a h l zijn ook deze nauwe aorta en kleine ventrikel van secundaire aard en dus te vergelijken met toestanden, zooals we die bij mitralisstenose kennen.

Sommigen, zooals H a r t en M ö n c k e b e r g, hebben aangeboren alteraties van den wand als aetiologische factoren aangenomen. R ö s s l e, die zich niet met deze opvatting kon vereenigen, zag veeleer de oorzaak in „übermäßiger Tätigkeit der von den betreffenden Gefäßen versorgten Organen”. A u s t meende bij zijn geval ook aan het beroep — de patiënt was glasblazer — beteekenis te mogen toekennen. L j u n g d a h l beschreef een primaire pulmonalissclerose bij een vrouw van 36 jaar, waarbij volgens hem als eenige aetiologische factor een aangeboren, te nauwe arteria pulmonalis in aanmerking kwam.

Terwijl P o s s e l t en H a r t het aantal gevallen van primaire pulmonalissclerose meenden te kunnen verkleinen, door diegene, waarbij nauwe longvenen of nauwe aorta bestonden, tot de secundaire te rekenen, droeg ook het feit, dat men soms een echte endarteriitis vond (S c h ü t t e), niet weinig daartoe bij. Deze endarteriitis zou volgens sommigen heel vaak op lues berusten (R o g e r s), ja, A r r i l a g a ging zelfs zoover — een meening, waarin hij vrijwel alleen staat — alle gevallen van primaire pulmonalissclerose als syphilitisch te willen beschouwen.

L a n g beschreef een geval van een 45-jarige vrouw, waarbij klinisch de diagnose pulmonalissclerose was gesteld. Bij de obductie

vond hij, behalve een rechtszijdige hartshypertrophie, een ontstekingachtige aandoening van de longarteriolen, met hyalinisatie en zelfs met necrose van den wand, terwijl zich hier en daar in het lumen versche of reeds gedeeltelijk georganiseerde thrombi bevonden. L a n g sprak van *thrombarteriolitis* en was van meening, dat verscheidene, als primaire pulmonalissclerose beschreven gevallen — onder andere de drie, welke door E p p i n g e r en W a g n e r zijn vermeld — hiertoe zouden behooren. Dat men verder ook infectieziekten, zooals bij voorbeeld griep, variola en vlektyphus, of toxische schadelijkheden, zooals nicotine (K r u t z s c h), als oorzaak aansprakelijk heeft gesteld, spreekt wel haast vanzelf.

In 1932 deelde B r e d t drie gevallen mede, welke macroscopisch aan primaire pulmonalissclerose deden denken en waarbij hij microscopisch in de kleine arteriën ontaarding van de media vond met ondergang van spier- en elastische vezels. De intima der groote arteriën toonde verdikkingen, welke in de kleinste takken soms dusdanig waren, dat het lumen vrijwel verdwenen was. B r e d t hield het voor waarschijnlijk, dat de of andere noxe de oorzaak van deze „arteriopathia pulmonalis ideogenica” zou zijn. Op grond van het microscopische beeld wilde hij deze gevallen niet tot de primaire pulmonalissclerose rekenen.

W i e s e beschreef in 1936 een tot dusver onbekende aandoening van de longarteriën, de „thrombendarteriitis obliterans pulmonalis”, welke met endotheelwoekeringen en thrombusvorming begint, zoodat het lumen door organisatie totaal kan worden afgesloten. De pulmonalissclerose, welke hierbij wel degelijk gezien werd, beschouwde W i e s e als secundair. Hij onderscheidde de primaire aandoeningen der longarterie in 5 soorten:

1. echte sclerose;
2. chronische emboliseering, met secundaire thrombose en organisatie;
3. ontsteking (onder andere luetische);
4. arteriopathia pulmonalis (B r e d t);
5. Thrombendarteriitis obliterans.

Samenvattende kunnen we dus zeggen, dat het gebied van de primaire pulmonalissclerose in den loop der jaren door verschillende

onderzoekers — onder anderen B r e d t, L a n g, W i e s e — aanzienlijk verkleind is maar dat er ongetwijfeld gevallen overblijven, welke wel degelijk tot de echte primaire sclerose moeten worden gerekend en waarvoor een bevredigende oorzaak nog niet gevonden is. De hypertrophie van het rechter hart wordt door de meeste onderzoekers als een gevolgtoestand van de door de sclerose veroorzaakte drukverhooging beschouwd, al zijn daartegen de laatste jaren bedenkingen gerezen. Een geheel andere meening namelijk zijn S t e i n b e r g, S t a e m m l e r en C i e c h a n o w s k y toegedaan, die de sclerose als gevolg van een verhoogden druk beschouwen. Op deze opvatting, welke zeer zeker ten volle de aandacht verdient, zal ik later uitvoerig terugkomen.

D. Clinisch ziektebeeld der primaire pulmonalissclerose.

De secundaire pulmonalissclerose wordt klinisch zelden gediagnostiseerd, daar volgens S t e i n b e r g, L j u n g d a h l en anderen het grondlijden — mitralisstenose en zoo voort — meestal het ziektebeeld beheerscht. Misschien zou in sommige gevallen een röntgenologisch vastgestelde verwijding van de arteria pulmonalis het vermoeden kunnen doen rijzen, dat er een sclerose van dit vaatsysteem bestaat. Vroeger heeft men wel, zoo bij voorbeeld P o s s e l t, geprobeerd om ook bij hartaandoeningen klinisch het bestaan van een pulmonalissclerose aan te toonen, doch latere onderzoekingen hebben aan het licht gebracht, dat dit lang niet altijd mogelijk is en dat de door P o s s e l t aangegeven symptomen heel vaak ontbreken.

P o s s e l t hechte groote waarde aan de percussie en auscultatie en stelde op grond hiervan een reeks van verschijnselen op, welke voor sclerose van de arteria pulmonalis karakteristiek zouden zijn, maar waaraan latere clinici — gezien de sterk wisselende uitkomsten hiervan — weinig waarde meer toekennen. Toch zijn er wel enkele dezer verschijnselen van groot belang, ook bij de primaire pulmonalissclerose, welke P o s s e l t eveneens zeer nauwkeurig heeft nagegaan, zooals bij voorbeeld de wanverhouding tusschen de sterke cyanose en de geringe of ontbrekende dyspnoe. De aanvallen van benauwdheid, angst, onrust en soms pijn in de hartstreek, gepaard gaande met sterkere cyanose — „dyspragia angiosclerotica pulmonalis” — welke P o s s e l t er ook bij be-

schreven heeft, werden door andere onderzoekers heel weinig of niet waargenomen.

Wat de primaire pulmonalissclerose aangaat, hierbij is het in een aantal gevallen, zoo bij voorbeeld door E p p i n g e r en W a g n e r, O s z a c k i en S z c z e k l i k en anderen, wel mogelijk gebleken de diagnose intra vitam te stellen. Op den voorgrond staat hier de zeer sterke cyanose, vooral van het gelaat en met name van de lippen, ooren en neus. Deze cyanose kan volgens sommigen reeds duidelijk zijn, alvorens er van een decompensatio cordis sprake is. E p p i n g e r en W a g n e r zijn het daarmee echter, op grond van hun eigen waarnemingen, niet eens. Over de verklaring van deze zoo sterke, donkere cyanose heerscht nog geen eenstemmigheid. R o m b e r g stelde het zich als volgt voor: het stroomgebied van de arteria pulmonalis is verkleind, terwijl toch het rechter hart door hypertrophie er in slaagt, per tijds-eenheid even veel bloed door de longen te persen. Met andere woorden, de stroomsnelheid is verhoogd en hierdoor zou het bloed onvoldoende in staat zijn om de benoodigde hoeveelheid zuurstof op te nemen. Wel hebben O s z a c k i en S z c z e k l i k een *hypoxaemie* van het arterieele stelsel gevonden, zoodat de zuurstofverzadiging in de longen gestoord is, maar of er inderdaad een versnelde bloedstroom in de kleine circulatie bestaat, wordt door anderen, zooals bij voorbeeld C i e c h a n o w s k y, betwijfeld. Deze nam juist een stroomverlangzaming in de longen aan. Volgens hem zou de circulatie in de organen trager zijn dan gewoonlijk, waardoor het bloed dusdanig arm aan zuurstof en rijk aan koolzuur zou worden, dat in de longen, ondanks een minder groote snelheid, toch geen voldoende opname van zuurstof zou plaats hebben.

E p p i n g e r en W a g n e r beschouwen de cyanose als het gevolg van een slechte functie van de rechter kamer. In tegenstelling met de meestal zeer sterke en donkere cyanose heeft de patiënt in rust weinig of geen ademnood, een discongruentie, waarop verschillende schrijvers, onder anderen P o s s e l t, E p p i n g e r en W a g n e r, de aandacht hebben gevestigd. Bij inspanning treedt er echter een dyspnoe op. De patiënten verdragen heel goed, dat men ze plat in bed legt en verkiezen meestal niet de half zittende houding, waaraan menschen met een decompensatio cordis veelal de voorkeur geven. De percussie en auscultatie leveren over het algemeen nogal verschillende uitkomsten op, zoodat men

daar weinig houvast aan heeft. Röntgenologisch vindt men een hart dat naar rechts vergroot is, terwijl noch de linker boezem, noch de linker kamer zijn uitgezet.

Voorts hechten E p p i n g e r en W a g n e r groote beteekenis aan het feit, dat elk verschijnsel van stuwings in de longen ontbreekt. Zij vonden op de röntgenphoto geen stuwingssteekening en in het sputum geen „Herzfehlerzellen”, terwijl er bij hun patiënten geen stuwingsbronchitis voorkwam. M ö b i t z daarentegen vond meestal een diffuse bronchitis.

De pols is over het algemeen iets versneld en weinig gevuld. Wat de arterieele tensie betreft, de systolische druk is als regel iets verlaagd — E p p i n g e r en W a g n e r gaven daarvoor als gemiddelde aan: 100 m.m. Hg — terwijl O s z a c k i en S z c z e k l i k de diastolische waarde een weinig verhoogd vonden.

Het bloedbeeld toont over het algemeen weinig bijzonderheden, uitgezonderd een lichte polyglobulie, zooals door F r e y, O s z a c k i en S z c z e k l i k is beschreven. Laatstgenoemden vonden in het electrocardiogram een overwegen van het rechter hart („dextrogramme”) en een verhoogde P-top in de tweede en derde afleiding, terwijl er in de eerste een opvallend diepe P. was. E p p i n g e r en W a g n e r evenwel hebben dit bij hun gevallen niet kunnen vaststellen.

S c h u l t z noemde verder bij de symptomen ook het ontstaan van trommelstokvingers, terwijl P o s s e l t en E p p i n g e r juist aangaven, dat deze in het beeld van de pulmonalissclerose niet thuis behooren. Vrijwel allen zijn het er tenslotte over eens, dat er een verhoogde neiging tot longbloedingen bestaat.

Samenvattend kan men dus zeggen, dat bij klinisch onderzoek in bepaalde gevallen het bestaan van een primaire pulmonalissclerose kan worden gediagnostiseerd en dat deze dan een min of meer afzonderlijk ziektebeeld te zien geeft, maar dat een dergelijk beeld ook veroorzaakt kan worden door andere afwijkingen van de longarteriolen, bij voorbeeld van ontstekingsachtige aandoeningen. Zooals P o s s e l t en ook E p p i n g e r en W a g n e r reeds hebben opgemerkt, komt het vooral aan op de localisatie van het proces en doet het er verder weinig toe of dit arteriosclerose of eenige andere aandoening is. Hiermede in overeenstemming is het geval van primaire pulmonalissclerose van L j u n g d a h l, die

de kleine arteriën geheel normaal vond, terwijl de groote takken sclerotisch waren. Het klinische beeld was hierbij dan ook anders.

De primaire pulmonalissclerose staat bij velen bekend onder den naam „Ayerza's disease". Wanneer men echter de oorspronkelijke mededeelingen daaromtrent nagaat, geschiedt dit geheel ten onrechte. A b e l A y e r z a heeft in 1901 de aandacht gevestigd op wat hij noemde: *Cardiacos negros*. Een publicatie van zijn hand schijnt daarover echter niet verschenen te zijn. Later evenwel hebben zijn leerlingen het syndroom der cardiacos negros met den naam „de ziekte van A y e r z a" bestempeld. Zooals nu uit de mededeelingen van A r r i l a g a blijkt berustte de zeer sterke cyanose bij deze patiënten op een syphilitische aandoening van de arteria pulmonalis terwijl E s c u d e r o bovendien nog met nadruk heeft verklaard dat deze ziekelijke veranderingen niets met sclerose van de longarteriën hadden te maken. A y e r z a zelf heeft over een pulmonalissclerose hoegenaamd niet gerept. Sommigen willen dan ook onder de ziekte van A y e r z a alleen verstaan een luetische endarteriitis van de kleine takken der arteria pulmonalis. Maar dan verdient het toch zeker aanbeveling den naam „A y e r z a ' s disease" niet meer voor de pulmonalissclerose te gebruiken.

HOOFDSTUK III.

BESCHRIJVING DER WAARGENOMEN GEVALLEN VAN SCLEROSIS ARTERIAE PULMONALIS PRIMARIA.

Alvorens over te gaan tot het bespreken van de in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen geobserveerde gevallen van primaire pulmonalissclerose wil ik eerst iets uitvoeriger stilstaan bij den histologischen bouw van de arteria pulmonalis en bij het microscopische beeld van de sclerotische veranderingen in dit vaatsysteem. Ehlers en Torhorst hebben zich evenals Ljungdahl uitgebreid met de histologie en de histopathologie van de arteria pulmonalis bezig gehouden. In het algemeen onderscheidt men bij een groot vat zooals de aorta 1° de adventitia, 2° de media welke uit gladde spierelementen en elastische membranen is opgebouwd en 3° de intima welke een meer samengestelden bouw toont.

Jores onderscheidde in de intima 3 lagen. Tegen de media aan ligt — min of meer duidelijk door een elastische lamel er van gescheiden — een laag bestaande uit overlans loopende spoelvormige elementen, welke men voor spiercellen houdt en waartusschen zich fijne, elastische vezeltjes bevinden. Deze zoogenaamde elastisch-musculeuse laag (Thoma), welke volgens Jores reeds embryonaal zou zijn aangelegd, is naar het lumen toe begrensd door een elastische membraan. Doordat zich hiervan reeds in de eerste levensjaren andere nieuwe elastische lamellen afsplitsen, ontstaat er een tweede, de zoogenaamde elastisch-hyperplastische laag (Jores), welke dus in hoofdzaak uit elastische lamellen bestaat met daartusschen enkele spiercellen. Na het 30e levensjaar treedt nu nog een 3e laag op, centraalwaarts van de beide vorige. Deze bestaat uit bindweefsel met enkele elastische vezeltjes, maar zonder duidelijke spiercellen.

Hoe staat het nu met de groote vaten van de kleine circulatie? Ook hier vindt men drie lagen, al is de onderlinge grens vaak niet duidelijk aan te geven. Torhorst onderscheidt aan den stam en de grootste takken: adventitia, media en intima, welke laatste uit een elastisch-musculeuse laag, een lamina elastica en een

laagje endotheel bestaat. Deze elastisch-musculeuse laag bestaat in hoofdzaak uit longitudinaal loopende spiervezels en elastische membranen. Ook vond hij soms daar binnen nog een bindweefsel-laag, rijk aan elastische vezels en vergeleek deze met de elastisch-hyperplastische laag in de aorta. De elastisch-musculeuse laag is nu naar het lumen toe begrensd of door de elastisch-hyperplastische laag, of door een elastische membraan. Naar de media toe is de grens heel moeilijk aan te geven, zoodat Ljungdahl deze laag tot de media rekende, evenals ook Ehlers had gedaan. De media bestaat dan — wanneer men de indeeling van Ehlers en Ljungdahl volgt — uit twee spierlagen: een buitenste circulaire en een binnenste meer longitudinaal loopende. Zelfs heeft men — zoo bij voorbeeld Dijkstra — binnen de lamina elastica interna ook nog een bindweefsellaagje aangetroffen, waarin weinig of geen elastische vezels te vinden waren.

Gaat men nu de veranderingen na, zooals die bij de sclerose voorkomen, dan ziet men, dat de binnenste lagen een toeneming van elementen toonen, welke boven de norm uitgaat. De elastisch-hyperplastische laag ontwikkelt zich sterker en ook de elastische vezels in de binnenste mediaal laag nemen in aantal toe. Verder treedt er fettige degeneratie op, zoowel van het collagene (Torchorst) als van het elastische bindweefsel in de intima (Jones, Dijkstra). Ja, zelfs verkalkingen heeft men gezien in de binnenste lagen der media, terwijl hier tevens ook vervettingen te vinden zijn. Al de processen stemmen dus overeen met de veranderingen, zooals we deze kennen bij de arteriosclerose van de aorta.

De kleinere en kleinste arterietakjes hebben een veel eenvoudiger bouw. Deze bestaan uit een media, welke is opgebouwd uit een laag circulair loopende spiervezels, waartusschen enkele elastische vezels. Het zijn vooral juist deze kleine takjes, welke we bij de primaire pulmonalissclerose aangedaan vinden en ook bij sommige gevallen van emphyseem.

Bij de primaire pulmonalissclerose vinden we in deze vaatjes verdikkingen van de intima, welke soms een vrij aanzienlijken graad kunnen bereiken, zoodat het lumen dan nagenoeg verdwenen is. Hierin kunnen ook vervettingen optreden. De media daarentegen werd door vele onderzoekers, onder anderen Rössle en Mönckeb erg, als onveranderd beschreven. Anderen echter, zooals Steinberg, vonden hyalinisatie van den geheelen wand

der arteriolen — zoowel van media als van intima — of wel een celarme dunne media, welke den indruk maakte van „ein gedehntes Rohr”. Steinberg noemde dit dan ook arteriolo-sclerose, welke hij vergeleek met die in de nieren. Dat dit niet alleen bij de primaire pulmonalissclerose kan voorkomen, leert ons de ervaring van Parker en Weiss, die bij hun gevallen van secundaire pulmonalissclerose veranderingen aan de arteriolen vonden, bestaande uit hyalinisatie en zelfs necrose. Zij maakten dan ook een vergelijking met de maligne niersclerose en noemden dit „pulmonary hypertension with malignant sclerosis”.

De meeste onderzoekers geven aan, in de capillairen geen afwijkingen te hebben gevonden. B. z u J e d d e l o h echter heeft bij stuwingslongen een nauwkeurig histologisch onderzoek daaromtrent ingesteld en kwam tot de slotsom, dat er wel degelijk veranderingen te vinden zijn, waarvan de voornaamste een verdikking van de basale membraan is. Waren de gevallen van Parker en Weiss voorbeelden, dat ook bij de secundaire pulmonalissclerose de arteriolen aangedaan kunnen zijn, L j u n g - d a h l deelde een geval mede, van „primaire pulmonalissclerose”, waarbij juist de kleine takjes vrij waren en de groote sclerotisch veranderd. Over het algemeen is het echter wel zoo, dat bij de seniele en secundaire pulmonalissclerose de groote takken en bij den primairen vorm de arteriolen het meest zijn aangedaan.

In het pathologisch anatomisch laboratorium te Groningen zijn in den loop der laatste 15 jaren een zestal gevallen van primaire pulmonalissclerose ter obductie gekomen. Dit betrof allen patiënten, die afkomstig waren uit de afdeeling voor inwendige ziekten van het academisch ziekenhuis. Prof. Dr. L. P o l a k D a n i ë l s heeft alle klinische gegevens welke op deze patiënten betrekking hebben, welwillend te mijner beschikking gesteld. Het bij de obducties verkregen materiaal werd bewaard in formaline 10%. Ten behoeve van het histologisch onderzoek werden zoowel uit de longslagaderen als uit het longweefsel zelf een groot aantal celloidine- en ijscoupes gemaakt.

De uitkomsten van het klinisch en patholoog-anatomisch onderzoek, worden hieronder vermeld.

EERSTE GEVAL.

Anamnese. Patiënte G. A., een ongehuwde vrouw van 29 jaar werd 16 Januari 1928 voor de eerste keer in de Inwendig Geneeskundige Cliniek van het Academisch Ziekenhuis (Prof. Dr. L. Polak Daniëls) opgenomen. Ze had vanaf haar 3e jaar aanvallen van benauwdheid. In haar eerste kinderjaren zou ze goed geweest zijn. Toen kreeg ze evenwel „slijmhoest” en had sindsdien aanvallen van benauwdheid. Deze stonden niet merkbaar onder invloed van de voeding, maar wel van het weer. Bij mist vooral kwamen ze wel 10 maal per dag. Ook was er een duidelijke invloed van lichamelijken arbeid: elke inspanning bracht een aanval teweeg. Gedurende al dien tijd heeft patiënte ook gehoest en opgegeven. Vooral na een aanval gaf ze soms erg taai sputum op.

Ze is slechts $1\frac{1}{2}$ jaar naar school geweest, maar kon daar niet tegen. Ze kreeg aanvallen van benauwdheid en neusbloedingen. Vroeger duurden de aanvallen soms wel 2 dagen, maar tegenwoordig kan ze deze vrij goed coupeeren door frissche lucht en asthma-cigaretten. De laatste jaren had patiënte min of meer het gevoel, alsof er een stijve band om haar buik zat. Soms had ze pijn in de zij. De familieanamnese leverde geen bijzonderheden op.

Status praesens. Bij onderzoek vond men: een goed gebouwde vrouw, die actief te bed ligt en volkomen compos mentis is. Ze maakt geen zieken indruk en verkeert in goeden voedingstoestand.

Huid. Deze is warm en normaal van vochtigheid. Er is een duidelijke cyanose aan gelaat en extremiteiten. Aan de beenen een spoortje oedeem. Sclerae zijn helder wit en er zijn geen pathologisch gezwollen klieren.

Pols. Frequentie van 100 p.m.; regulair, aequaal. De vulling en spanning zijn normaal. Rechts gelijk aan links.

Tensie. 130/80.

Respiratie. Frequentie 24 p.m. Regelmatig, costo-abdominaal. Er is een lichte inspiratoire dyspnoe, met intrekkingen in jugulum en flanken. Hoofd en hals toonen geen afwijkingen.

Thorax. Goed gewelfd en symmetrisch bewogen. De angulus Ludovici is aangeduid. De angulus costarum is grooter dan 90°. De onderste thorax apertuur divergeert.

Longen. Vóór: long-lever grens 8e rib; weinig beweeglijk.

Achter: beiderzijds 12e thoracale wervel; weinig beweeglijk. Percussie: geen dempingen, geen tympanie.

Auscultatie: verlengd expirium; bronchitische geruischen over de geheele long verspreid.

Hart. Geen dofheid te percuteeren; bij auscultatie worden aan alle ostia zuivere tonen gehoord.

Aan buik en genitaliën worden geen bijzonderheden opgemerkt.

Extremiteiten. Eveneens geen bijzonderheden; met name geen trommelstokvingers.

Urine. Albumen: negatief. Glucose: geen reductie. Nucleoalbumen: negatief. Sediment: geen bijzonderheden.

Bloed. Haemoglobine: 95 (Sahli);

erythrocyten: 7.080.000;

leucocyten: 6300. De verdeeling daarvan was als volgt: segmentkernigen 76%; staafkernigen 6%; eosinofielen 2%; lymphocyten 14%; monocyten 2%.

Röntgenphoto van de borstkas: de arteria pulmonalis is sterk uitgezet en men ziet deze bij doorlichten duidelijk pulseeren; het diaphragma staat laag en is weinig beweeglijk; de hartschaduw reikt tot iets rechts van den rechter sternalen rand.

Electrocardiogram. Dit toont duidelijk teekenen van een rechtszijdige hartshypertrophie.

Temperatuur. Deze schommelt tusschen 36,5 en 37,8° C.

Nosocomium. 12 Februari klaagde patiënte over pijn in de linker zij; er was daar pleuritisch wrijven te hooren. Patiënte had tijdens haar verblijf in de kliniek nog wel eens een aanval van benauwdheid, doch veel minder dan vroeger. Ze werd 30 Maart 1928 uit de kliniek ontslagen.

13 Januari 1929 werd ze opnieuw opgenomen. Patiënte was voor 14 dagen acuut ziek geworden met koude rillingen en pijn in de linker zij; ze gaf bruin sputum op. Ze maakte een zwaar zieken indruk, met sterke cyanose en dyspnoe.

In de linker flank was de percussietoon iets verkort; auscultatorisch werd ter plaatse bronchiaal ademen gehoord, met crepiterende rhonchi. Het expirium was verlengd.

De extremiteiten waren cyanotisch en er was een spoortje oedeem. Op grond van een Roentgenphoto van de thorax werd links onder een pneumonie vastgesteld.

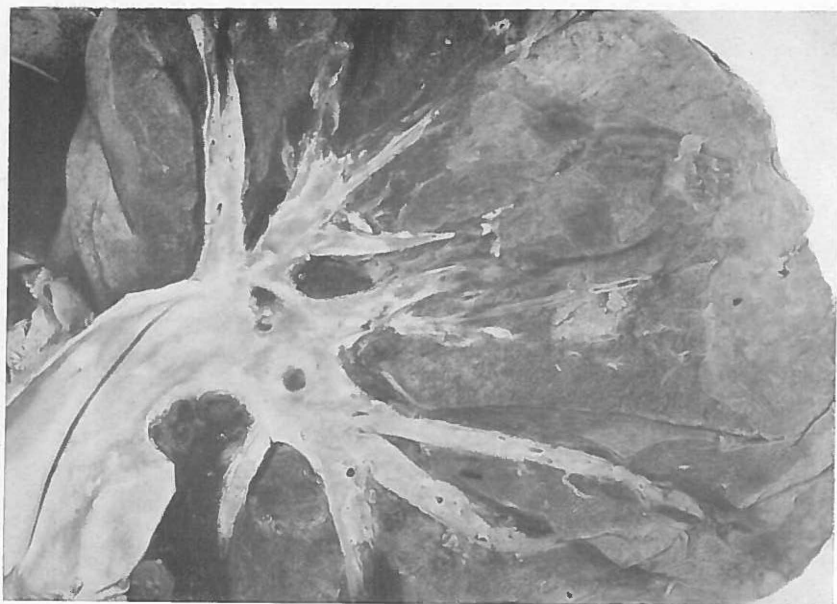
De temperatuur liep op tot 40,5°. 18 Januari is patiënte overleden.

De klinische diagnose luidde: asthma, emphysema pulmonum, hyperglobulie, pneumonie, pulmonalissclerose?

Pathologisch anatomisch onderzoek. De obductie (S. 1629) geschiedde enkele uren na den dood. Aan het sectieverslag wordt het volgende ontleend: regelmatig-gebouwde vrouw; goede voedingstoestand; geen icterus; geen oedemen. Algemeene lijkstijfheid en lijkvlekken aan de laagst gelegen deelen. De borstkas is langgerekt; de bovenste helft is goed gewelfd. Ter hoogte van de 5e tot en met de 7e rib is de borstkas beiderzijds naar binnen gedeukt, terwijl daarentegen de onderste apertuur weer naar buiten gebogen is, echter niet zooals bij rachitis.

De onderhuidsche vetlaag is op den buik 2 c.m. dik. De lever reikt een handbreed onder den rechter ribbeboog. Het middelrif staat links tot de 6e rib, rechts tot de 6de intercostaalruimte. Het buikvlies is glad en glanzend. De appendix, die naar boven omgeslagen ligt, is gaaf. Er is geen vrij vocht in de buikholte. Het mesenterium toont geen bijzonderheden.

Het hartezakje ligt over een breedte van 2 vingers vrij. De longen zijn weinig samengevallen en diffuus bleek. De longblaasjes zijn duidelijk te groot; trouwens, de geheele long is te groot. De linker onderkwab is rood; hier is de teekening van de longblaasjes minder duidelijk. Op doorsnede zijn beide longen emphysemateus. De linker onderkwab voelt vast aan, is broos en geeft bij druk troebel vocht, terwijl uit de andere longkwabben rijkelijk helder oedeemvocht stroomt. Bij openknippen van de arteria pulmonalis en haar vertakkingen tot aan de peripherie, blijkt de intima van den hoofdstam verdikt te zijn, vanaf 1½ c.m.



Afb. 1. 1e geval van primaire pulmonalissclerose, vrouw van 31 jaar. Deze afb., $\frac{1}{2}$ maal de werkelijke grootte, toont de arteria pulmonalis en hare vertakkingen, welke opengeknijpt zijn. De stam zoowel als de groote takken zijn duidelijk te wijd. De intima toont talrijke gele verdikkingen.

boven de kleppen. De hoofdvertakkingen toonen alle geelwitte vlekjes op de intima; zie afb. 1. De hilusklieren zijn anthracotisch; er is geen verkalking. Linker en rechter pleuraholte zijn leeg. De longvliezen zijn glad en glanzend. Het hartezakje blijkt bij opening een weinig helder geel vocht te bevatten. De pericardbladen zijn glad en glanzend.

H a r t : weegt 370 gram. Het ligt met den rechter ventrikel en een deel van het rechter atrium voor; van de linker helft van het hart is in situ nagenoeg niets te zien. Het rechter hartoor en het rechter atrium hebben een blauwe kleur tengevolge van het doorschemerende bloed in de uitgezette hartsholten. De dikte van den rechter ventrikel bedraagt in het midden 0,6 c.m., aan den punt 0,7 c.m. De linker kamerwand is 0,9 c.m. dik. De noduli Arantii van de pulmonaliskleppen zijn wat verdikt. De mitraliskleppen zijn aan haar vrijen rand misschien iets verdikt. De peesdraden lijken normaal van dikte, met dunne „zwemvliesjes”. De aorta meet vlak boven de kleppen 5,3 c.m.; de arteria pulmonalis 7 c.m. De hartsholten bevatten geen thrombi, alleen enkele stolsels. De hartspier toont op doorsnede geen bijzonderheden. De aorta is volkomen gaaf; toont alleen 2 c.m. boven de kleppen een zeer geringe, geel gekleurde verdikking van de intima.



Afb. 2. 1e geval. Drie microphoto's van een tak der groote longarterie. Vergrooting: 70 maal lineair. *L i n k s*: kleuring met haematoxyline-eosine. De intima is duidelijk verdikt en toont enkele celelementen, welke vermoedelijk spiercellen zijn. De grens tusschen intima en media is duidelijk. *M i d d e*: elastine-kleuring. In de gewoekerde intima ziet men elastische vezels. De lamina elastica interna heeft zich gesplitst in verscheidene dunne lamellen. *R e c h t s*: Sudan-III-kleuring. Deze photo is gemaakt bij gekruiste nicols. In de intima en de binnenste lagen van de media bevinden zich dubbelbrekende kristallen.

L e v e r: gewicht 1510 gram. Normaal van grootte, bruingeel van kleur. De randen zijn stomp; op de bruingele doorsnede zijn de venae centrales te wijd; er is een begin van zoogenaamde omgekeerde stuwingssteekening. De galblaas en de alvleeschklier toonen geen afwijkingen.

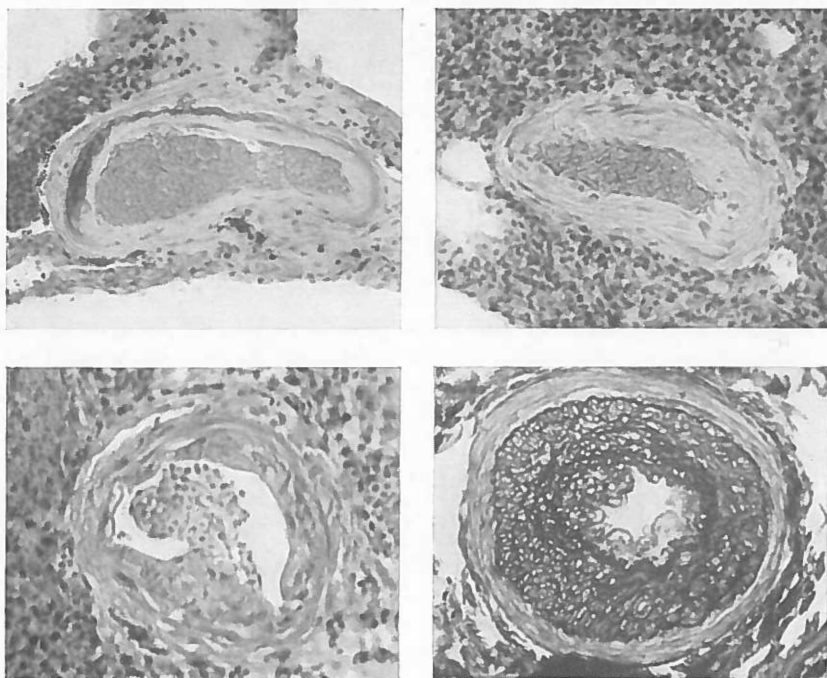
D e m i l t. Weegt 170 gram. Haar kapsel is gla'd, het donkerroode miltweefsel heeft een slappe consistentie. Op doorsnede puilt het sneevlak niet uit. Er is geen moes af te strijken. Nieren en bijnieren toonen geen bijzonderheden. De nieren wegen 410 gram. De fibreuse kapsels laten gemakkelijk los. Op doorsnede geen afwijkingen. De genitaliën geven geen aanleiding tot opmerkingen.

D e a o r t a is nauw. 11 c.m. boven de splitsing in de arteriae iliacaë meet de opengesneden aorta 3,4 c.m., op de splitsingsplaats 2,6 c.m.

Aan de darmen worden geen afwijkingen gevonden. Schedelsectie is niet verricht.

Histologisch onderzoek. In de groote takken van de arteria pulmonalis vinden we intimaverdikkingen, soms diffuus, soms nodeus, waarvan de afmetingen nogal wisselen. Op bepaalde plaatsen bedraagt de dikte wel $\frac{1}{3}$ van die der media; op andere plaatsen is de intima wel 2 maal zoo dik.

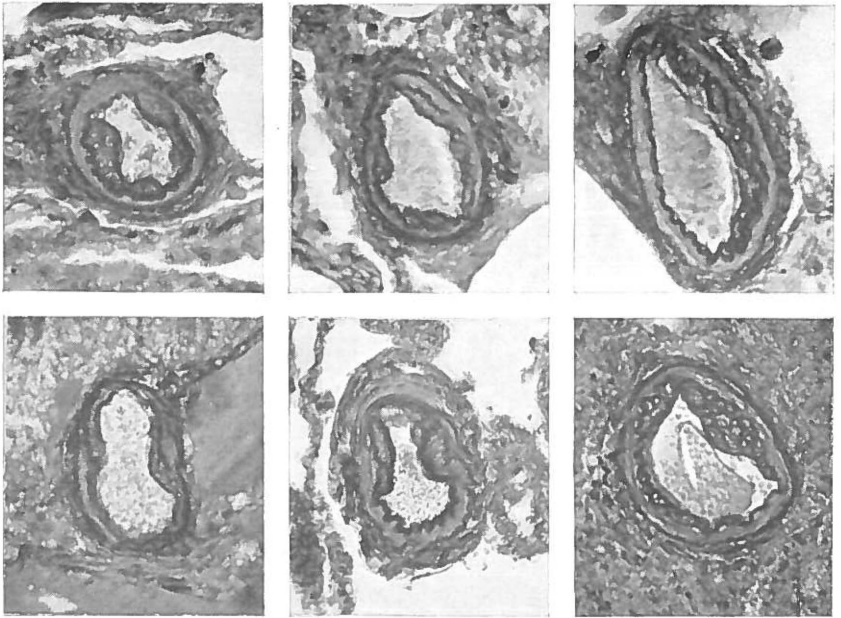
Deze intimawoekeringen bestaan uit collageen en elastisch bindweefsel; het collageene bevindt zich vaak in de oppervlakkige en het elastische meer in de diepere lagen. Met elastinekleuring zijn de elastische vezels over het algemeen



Afb. 3. 1e geval. Microphoto's van een drietal kleine longarteriën, gekleurd met haematoxyline-eosine. Vergrooting 150 maal lineair. De wand toont hyaline degeneratie en is wat verdikt. Het lumen is echter goed door-gankelijk. In één van de takjes ziet men „pseudokalk”, voornamelijk in de media. De vierde microphoto, zelfde vergrooting, gekleurd op elastine, is een arteria bronchialis. De intima toont duidelijke toeneming van elastische elementen. Het lumen is vernauwd.

dun, maar in de diepere lagen worden ook wel dikkere lamellen aangetroffen, welke blijkbaar door afsplitsing van de lamina elastica interna ontstaan zijn. Plaatselijk vindt men dan ook op de grens tusschen intima en media niet één enkele krachtige elastische lamel, doch meerdere, waarbij men soms duidelijk den indruk krijgt, dat de lamina elastica interna zich in deze lamellen heeft gesplitst. Toch is op dergelijke plaatsen de grens tusschen intima en media nog wel goed te zien, doordat de lamellen der intima veel dunner zijn en die van de media dichter bij elkaar liggen.

Tusschen de elastische en collagene vezels in de intima bevinden zich soms cellen met een ronden of vaak wat langgerekten kern. Waarschijnlijk zijn dit overlangs gerangschikte spierelementen. Met Sudan III-kleuring ziet men vooral in de diepere lagen der intima soms vervetting, zoowel van de cellen zelf, als



Afb. 4. 1e geval. Microphoto's — lineaire vergrooting 150 maal — van een aantal kleine longarteriën, alle gekleurd op elastine. De lamina elastica interna heeft zich op enkele plaatsen in verschillende elastische lamellen gesplitst. Door deze toeneming van elastische vezels is de intima verdikt en het lumen soms een weinig vernauwd. Van groote beteekenis is dit laatste echter niet.

van de elastische membranen. Bij gepolariseerd licht blijkt het grootste gedeelte van het vet — echter niet alles — dubbelbrekend te zijn. Voor zoover het in de cellen der intima ligt, is het grofdruppelig, terwijl het voor de rest meer als zeer fijne druppeltjes te zien is.

Wat de media betreft, deze vertoont over het algemeen weinig afwijkingen. Alleen op die plaatsen, waar de woekeringen der intima zeer sterk zijn, is de media soms wat smaller. Kalk of necrotische plekken worden er niet in aangetroffen; ook in de intima werd geen kalk gevonden. De adventitia vertoont geen afwijkingen. Afb. 2 geeft een indruk van de afwijkingen in de groote arterietakken.

In de middelgrooten vinden we dezelfde veranderingen als in de groote, alleen zijn deze hier veel sterker. De woekeringen van de intima overtreffen hier soms die van de media en bestaan uit fijne, elastische en enkele dunne collagene vezeltjes, waartusschen celelementen en enkele mononucleaire leucocyten. Voorts zien we hier vrij uitgebreide vervetting, welke reeds met

haematoxyline-eosinekleuring te herkennen zijn als heldere plekken, ook weer voornamelijk in de diepere lagen der intima. Ze reiken een enkele maal tot vlak onder het endotheel en zijn soms zoo sterk ontwikkeld, dat men van een athe-room zou kunnen spreken. Deze vervettingen beperken zich niet altijd tot de intima, maar grijpen soms ook wel degelijk op de media over. De media is op enkele plaatsen — waar de woekeringen der intima het sterkst zijn — wat dunner; verkalking wordt er niet in aangetroffen. De adventitia toont ook hier geen afwijkingen.

In de kleine en kleinste arterietakjes worden eveneens duidelijke veranderingen gevonden. Echter betreffen deze niet alle kleine takjes, doch slechts een zeer klein gedeelte hiervan. Naast ziekelijk veranderde ziet men volkomen normale vaatjes. De veranderingen bestaan meestal in hyaline degeneraties van den wand (zie afb. 3), waarbij het lumen min of meer vernauwd kan zijn. Met elastine-kleuring ziet men in enkele vaatjes hyperplasie van de elastische elementen der intima, welke dan het lumen min of meer vernauwen. De lamina elastica interna is soms ten deele nog gaaf, ten deele heeft deze zich in meerdere elastische lamellen gesplitst. Zie afb. 4. Verder ziet men met haematoxyline-eosine-kleuring in vele kleine arterien een donker blauw gekleurde, vezelige massa, welke den indruk maakt, alsof de elastische lamellen van die vaatjes zijn verkalkt. Met zoutzuur geeft deze massa evenwel géén gasontwikkeling en ook is de lichtreactie met lapis volgens Koss a, negatief. Een verandering ten gevolge van te lange fixatie is het zeker niet, daar ook de toentertijd gemaakte coupes dezelfde afwijkingen toonen. Vermoedelijk is het een fibrineachtige stof. Zie ook afb. 3.

Wat de capillairen betreft, ook hier toont verreweg het grootste deel geen afwijkingen. Van een enkele is de basaalmembraan wat verdikt en gehyaliniseerd. Ook is bij sommigen een „pseudoverkalking” van deze membraan waar te nemen.

De arteriae bronchiales toonen soms eveneens afwijkingen en wel een woekering van de intima waarin vooral de elastische elementen zijn tegenomen, zoodat het lumen niet zelden vernauwd is. Zie afb. 3. Aan de bronchien zelf worden — behalve lichte ontsteking — geen veranderingen gezien. De tusschenschotten in de longen zijn soms iets verdikt, doordat het bindweefsel wat vermeerderd is. In de alveolen treft men soms wat sereus vocht aan, waarin af en toe groote, ronde cellen, met bruin pigment beladen. In enkele coupes bevinden zich polynucleaire leucocyten in de alveolen.

De spiervezels van het rechter hart zijn duidelijk hypertrophisch, vooral als men deze vergelijkt met de normale bundels van de linker kamer. De overige organen toonen geen histologische afwijkingen.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een vrouw van 29 jaar, die vanaf haar prille jeugd reeds klachten had en wel voor namelijk aanvallen van benauwdheid. Langzamerhand werden de klachten erger en bij opneming in de kliniek vond men duidelijke cyanose aan gelaat en extremiteiten, met tevens een spoortje oedeem aan de beenen. Op de Roentgenphoto bleek de arteria

pulmonalis sterk te zijn uiteengezet en was de stand van het diaphragma laag. De afwijkingen in het electrocardiogram wezen op een hypertrophie van den rechter ventrikel. De erythrocyten waren per mm.³ iets toegenomen.

De toestand ging geleidelijk achteruit en tenslotte overleed patiënte. Bij de sectie werd zeer sterke hypertrophie van de rechter kamer gevonden en sclerose van de arteria pulmonalis, waarvoor geen primaire oorzaak kon worden gevonden. De anatomische diagnose was dan ook: „primaire pulmonalissclerose”, zooals door den clinicus tijdens het leven ook reeds was overwogen. Voorts bestond er een eigenaardige deformiteit van de borstkas, welke eenerzijds deed denken aan de *thorax tetraëdricus* zooals die door H i j m a n s v a n d e n B e r g h beschreven is, anderzijds aan de *bronchiolitische thoraxvorm* van T e n d e l o o herinnerde.

Het histologisch onderzoek leerde, dat de meeste kleine vaatjes doorgankelijk waren. Eigenlijk werd het tegengestelde verwacht en het is dan ook moeilijk te begrijpen, waaraan de zeer sterke hypertrophie van de rechter kamer moet worden toegeschreven. Het zeer geringe vesiculaire emphyseem komt zeker niet daarvoor in aanmerking. Naderhand zal ik hierop terugkomen.

TWEEDE GEVAL.

Anamnese. Patiënte D. K., 32 jaar oud, werd 16 September 1932 in de Cliniek voor Inwendige Ziekten van het Academisch Ziekenhuis (Prof. Dr. L. P o l a k D a n i ë l s) opgenomen. Ze klaagde sinds een jaar over moeheid en dikke beenen, vooral 's avonds. Patiënte was nooit sterk geweest en had altijd al veel last van kortademigheid gehad. Ze had meer lasten in liggende dan in staande houding. Voorts had ze wel eens een opgezette buik gehad. Hoesten deed ze vanaf haar kinderjaren, en gaf daarbij slijmerig sputum op. De mictie was ongestoord. De menses waren altijd ongeregeld en het laatste jaar had ze heelemaal niet meer gemenstrueerd.

Als kind had ze mazelen en „dauwworm” gehad, terwijl ze op 26-jarigen leeftijd een lichte longontsteking doorgemaakt zou hebben. De familieanamnese leverde geen bijzonderheden op.

Status praesens. Bij onderzoek werd het volgende gevonden: patiënte is een goed gebouwde vrouw met een matig ontwikkeld spierstelsel. Ze is compos mentis, maakt een wat zieken indruk. Pubis- en okselbeharings zijn matig ontwikkeld. Er is een duidelijke cyanose en eveneens een duidelijke geelzucht.

Patiënte is wat bleek en heeft blosjes op de wangen. Aan de beenen en onder op den rug bestaat oedeem.

Huid. Normale temperatuur en vochtigheid. Er zijn veel krabeffecten en pigmentaties, welke laatste — volgens patiënte — tijdens de doorgemaakte „dauwworm” ontstaan zijn. De slijmvliezen zijn matig geïnjecteerd; de sclerae iets geel. Er zijn nergens pathologisch vergroote lymphklieren.

Pols. Frequentie: 106 p.m.; regulair, aequaal, synchroon en symmetrisch. Spaarzame extrasystolen.

Tensie. 110/75.

Respiratie. 22 per minuut. Regelmatig, abdomino-costale type. Hoofd en hals vertoonen geen afwijkingen.

Thorax. Patiënte heeft een kippeborst, de 3e rib rechts promineert meer dan die links. De beweeglijkheid is gering, doch symmetrisch.

Longen. Vóór: long-levergrens 8e rib. Links onder het sleutelbeen een iets verkorte toon. Auscultatie: rechts supra- en infraclaviculair fijnblazige rhonchi; voorts overal bronchitische geruischen.

Achter: percussie: ondergrens 12e borstwervel rechts en links.

Vergelijkende percussie: beiderzijds gelijk.

Auscultatie: bronchitische geruischen; rechts boven enkele grofblazige rhonchi. Het ademgeruisch is zoowel vóór als achter zacht.

Hart. Percussie: relatieve grenzen: boven 2e intercostaalruimte; rechts twee vingerbreed buiten den rechter sternaal rand; links drie vingerbreed buiten de medioclaviculairlijn. Absolute grenzen: zeer moeilijk te percuteeren.

Auscultatie: een verdubbeling van de 1e toon en een zacht systolisch geruisch links onder naast het sternum. Aan de basis zijn de tonen zeer zacht.

Wervelkolom: geen afwijkingen.

Abdomen: licht opgezet, geen abnormale venenteekening. Bij percussie in de flanken en boven de symphysis een demping, welke bij verandering van ligging verdwijnt. Geen parenchymateuse organen te voelen. De lever lijkt bij percussie wat vergroot.

Extremititeiten. Er zijn trommelstokvingers.

Urine. Albumen: positief; urobiline eveneens positief; bilirubine negatief; sediment: enkele leucocyten.

Bloed: haemoglobine 55 (Sahli);

erythrocyten: 4.900.000;

leucocyten: 7.900;

verdeeling: 1% eosinofielen; 7% staafkernigen; 72% segmentkernigen; 12% lymphocyten; 8% monoccyten.

Reactie van Wassermann: negatief.

Reactie van Hijmans van den Bergh: direct: zwak pos.; indirect 3 E.

Roentgenphoto. Zeer groot hart. De pulmonalisboog promineert.

Electrocardiogram. Geen afwijkingen; alleen is de P-top in de 2e afleiding iets te hoog, en de Q iets te duidelijk.

Temperatuur. Lichte verhooging.

In het sputum worden geen tuberkelbacillen gevonden, wel influenzabacillen. Voorts enkele elastische vezels.

Nosocomium. Patiënte krijgt digitalis en een K a r e l l-kuur.

Op 19 September is er aan het hart duidelijk een diastolisch geruisch te hooren; decrescendo type. De toestand wordt eerst iets beter, maar vanaf 30 September weer veel slechter. De pols wordt irregulair. De t e m p e r a t u u r, welke eerst licht verhoogd was, stijgt tot 41°. In het sputum worden thans pneumo- en streptococcen aangetroffen. De toestand gaat zienderoogen achteruit en op 10 October 1932 is patiënte overleden.

De klinische diagnose luidde: chronische bronchitis met misschien bronchiectasieën en complementair emphyseem; verder mitralisstenose met sterke dilatatie van het rechter hart en endocarditis; pneumonie.

Pathologisch anatomisch onderzoek. De obductie (S. 3054) geschiedde op 11 October. Aan het sectieverslag wordt het volgende ontleend. Het is het lijk van een tamelijk magere vrouw, oud uitziende voor haar leeftijd. Er is weinig lijkstijfheid; enkele lijkvlekken aan de laagst gelegen deelen. Aan de beenen geringe oedemen en schilferende huid. Het gebit is slecht onderhouden.

Er is weinig onderhuids vet. De spieren zijn normaal rood gekleurd. De borstkas is zeer eigenaardig gevormd. Het sternum steekt namelijk ver naar voren. Ter hoogte van de 7de en 8ste rib bestaan zijdelingsche intrekkingen, terwijl distaalwaarts daarvan de thorax sterk is uitgezet. Er is blijkbaar een neiging tot verwijden van de thorax geweest, waaraan echter alleen het gedeelte, dat onder de sternumaanhechting ligt, heeft kunnen toegeven. In overeenstemming hiermede is de stand van het diaphragma, rechts 5de, links 6de tussenribsruijnte. De leverrand reikt in de mediaanlijn 20 c.m. onder het distale einde van het corpus sterni en in de rechter mamillairlijn 15 c.m. onder den ribbeboog. De milt is niet zichtbaar. Het omentum is matig vetrijk. De maag en darmen zijn gecontraheerd. De serosa is glad en glanzend. De appendix is gaaf. Het mesenterium is normaal lang, bevat geen gezwollen klieren. De blaas is matig gevuld, de genitalia zijn klein. De buikholte bevat ongeveer 200 c.m.³ helder geel vocht, waarin geen fibrine. De voorste leverrand is stomp.

Het kraakbeen van de 1ste rib is niet verkalkt en ongeveer 2 c.m. lang. Beide longen zijn met den borstwand sterk vergroeid en verkleefd. De rechter long is in volume toegenomen en reikt gedeeltelijk tot over de mediaanlijn naar links. De linker long is getraheerd en veel meer gecollabeerd dan de rechter. Links bestaat pleuro-mediastinitis, welke het hartezakje naar links en met den punt omhoog getrokken heeft. Het hart is in zijn geheel naar links verplaatst en zoodanig gedraaid, dat de punt hooger is komen te liggen. Beide pleuraholten bevatten ongeveer 300 c.m.³ troebel, donkergeel vocht, dat zich bevindt tusschen de schotten, welke van de pleura visceralis naar de pleura parietalis loopen. Beide pleurae zijn plaatselijk tot 3 à 4 m.m. verdikt door versch granulatieweefsel. De meeste verklevingen zijn ook vrij versch. Het hartezakje is gevuld met 100 c.m.³ troebel geel vocht, waarin fibrinevlokken drijven. Ter plaatse van de punt wordt het door de linker long bedekt. De binnenvlakte is verdikt en toont enkele petechiën.

H a r t . Weegt 470 gram. In situ is alleen de rechter helft zichtbaar. Het is veel grooter dan normaal; de rechter helft is sterk gedilateerd en gehypertrophieerd. De punt is stomp en wordt voor het grootste gedeelte door den

rechter ventrikel gevormd. Het epicard is hier en daar met een weinig fibrine bedekt. De hartsholten bevatten roode en witte stolsels; ook de harttoeren bevatten stolsels. Het ostium mitrale is doorgankelijk voor bijna drie, het ostium tricuspidale voor drie vingers. Er is dus geen sprake van stenose. De arterieele ostia zijn sufficient. Het endocard is gaaf, in de rechter kamer is het op enkele plaatsen iets verdikt. De kleppen zijn alle gaaf en soepel. De mitralis kleppen zijn iets sclerotisch verdikt. De aorta meet boven de kleppen 6,5 c.m., de arteria pulmonalis 8,5 c.m. Ook in situ was de pulmonalis duidelijk veel te wijd. Beiderzijds bestaat een sterke dilatatie. Links is de spierwand normaal dik, 0,7 c.m., doch rechts bestaat een sterke hypertrophie, 0,6—0,7 c.m. Het myocard is bleekbruin; er zijn geen bindweefselhaardjes, doch in de rechter kamer ziet men op verschillende plaatsen een fijne tijgerteekening op de trabekels. De coronairarteriën zijn niet verwijd en weinig sclerotisch. Het foramen ovale is gesloten.

De halsorganen toonen geen bijzonderheden. De aorta is volkomen gaaf en zeer elastisch; sclerotische veranderingen van de intima ontbreken. Dit is dus een treffende tegenstelling met de afwijkingen in de arteria pulmonalis. Aan den hals zijn geen vergrootte lymphklieren, doch aan de beide longhili en tusschen de hoofdbronchi bevinden zich groote pakketten lymphklieren, op doorsnede rood gekleurd.

L o n g e n. De rechter long is iets grooter dan de linker. De pleurae zijn gedeeltelijk met oude en versche flarden bedekt; gedeeltelijk zijn ze etterig fibrineus onttoken en vuilgrijs tot donkerrood van kleur. In beide longen zijn de alveolen duidelijk te groot. In den rechter longtop bestaat een knobbel ter grootte van een aardappel. Door de doorschijnende pleura heen ziet men, dat de knobbel door talrijke tusschenschotten verdeeld is. Overigens is het luchtgehalte sterk afgenomen, vooral in de dorsale gedeelten. Het sneevlak is in hoofdzaak glad, doch rechts onder gedeeltelijk korrelig. Men ziet daar duidelijk de demarcatielyn van een haemorrhagisch geinfarceerd rood gekleurd gebied. De arteriën in deze omgeving zijn gevuld met groote thrombusmassa's. Opvallend zijn in beide longen — afgezien van overal voorkomend oedeem —, de sterke arteriosclerotische veranderingen der longvaten. Alle arteriën, maar vooral de middelgrootte, zijn wijder dan normaal, terwijl de intima sterk vervette, doch niet verkalkte plekken toont. Ook in de linker bovenkwab treft men thrombi aan. Bij druk komt overal rijkelijk vocht te voorschijn, dat weinig schuimt. De bronchi hebben een atrophisch slijmvlies, de inhoud is iets slijmerig. Er wordt nergens etter in de bronchiën gevonden. De bronchiale lymphklieren dragen het karakter van haemo-lymphklieren.

D e l e v e r is iets grooter dan normaal, haar gewicht bedraagt 1575 gram. Het oppervlak is glad, lichtbruin van kleur, met weinig teekening. De consistentie is normaal. Op de sneevlakte is de teekening zeer duidelijk, deels uitgezette roode centra, deels gele centra in roode peripherie: „nootmuskaatlever”. De galblaas bevat heldere gal en heeft een gaaf slijmvlies.

D e m i l t is grooter dan normaal, haar gewicht bedraagt 260 gram. De consistentie is zeer vast, de vorm als in situ blijft fraai behouden. De kapsel is glad, grijsblauw van kleur. Op de sneevlakte ziet men duidelijk de follikels en trabekels; er is geen vermeerdering van bindweefsel. De pulpa is donkerrood gekleurd; er is niets af te strijken.

Bij nieren: tamelijk groot, ze hebben een donkerbruine, breede schors. Het merg is vervloeid.

De nieren wegen tezamen 300 gram. De kapsels laten gemakkelijk los. Het oppervlak is glad, behoudens resten van foetale lobbing, lichtbruin van kleur, met weinig vaatteekening. Op de sneevlakte is de verhouding schors-merg normaal. Beide zijn bleek. De schors ziet er iets troebel uit, doch puilt niet buiten de kapsel. De fijnere teekening is onduidelijk. De grens tusschen schors en merg is scherp. Het nierbekken heeft een iets verdikt slijmvlies.

De vena cava is gevuld met vloeibaar bloed. De maag: matig veel vloeibaren inhoud; het slijmvlies is gaaf, evenals dat van het duodenum. De ductus cholechus is goed doorgankelijk.

De alvleeschklier is tamelijk groot; op doorsnede normale bouw in kwabjes. De genitaliën toonen geen bijzonderheden. Aan de darmen worden geen afwijkingen gevonden.

Histologisch onderzoek. In de groote takken van de arteria pulmonalis ziet men intimaverdikkingen, waarvan de afmetingen sterk uiteenloopen. Plaatselijk is de intima soms zóó sterk gewoekerd, dat ze een enkele maal de dikte der media overtreft.

Met elastinekleuring blijkt, dat in deze „plaques” vrij veel elastische lamellen voorkomen, welke echter meestal dunner zijn dan die van de media. Een duidelijke lamina elastica ontbreekt veelal. Met de kleuring volgens van Gieson ziet men in deze intimaverdikkingen ook enkele fijne collageen vezeltjes. Tusschen de elastische en collageen vezels loopen — vaak overlangs of tangentiaal gericht — spoelvormige celelementen, welke zeer veel op spiercellen gelijken. Voorts vindt men in dergelijke „plaques” soms wat plasma en enkele leukocyten. Bij kleuring met Sudan III is fettige degeneratie te zien in de diepste intimalagen, soms zelfs ook in de media, zoowel van cellen als van elastische vezels en van de grondsubstantie, waarin deze zijn gelegen. Overigens toont de media weinig of geen ziekelijke veranderingen, evenals de adventitia.

De middelgroote takken toonen ongeveer hetzelfde beeld als de groote arteriën, alleen zijn de veranderingen hier veel duidelijker. De adventitia is hier soms wat verdikt.

De kleinere en kleinste arterietakjes toonen zeker lang niet allemaal veranderingen, maar toch zijn er bij, waarvan de wand verdikt en gehyaliniseerd is. Dit betreft vooral de media en in veel mindere mate de intima, zoodat de lumina over het algemeen niet of nauwelijks vernauwd zijn. De media is dus soms wat verdikt en toont hyaline degeneratie. Ook de adventitia is een enkele maal hyaline ontaard. Met elastine-kleuring ziet men in de intima van enkele vaatjes een toeneming van het elastische weefsel; soms is er een duidelijke splitsing van de lamina elastica interna waar te nemen. Het collageen weefsel in de intima is dan ook in geringe mate toegenomen. Fettige degeneratie wordt hier niet aangetroffen. Van sommige arteriolen is ten gevolge van bovengenoemde processen het lumen min of meer vernauwd, maar dit betreft slechts een zeer gering aantal.

De capillairen hebben een enkele maal een wat verdikte basaal-membraan, maar toonen over het algemeen geen afwijkingen. In de alveolen

bevindt zich niet zelden wat sereus vocht met af en toe wat leucocyten en een enkele maal ook erythrocyten. Voorts vindt men hier en daar groote ronde cellen, met bruin pigment beladen. In bepaalde gebieden bestaat duidelijke bronchopneumonie. De bronchiën toonen een lichte, niet specifieke ontsteking, maar overigens geen belangrijke veranderingen.

De alveolairschotten zijn op enkele plaatsen wat verdikt en daar is het elastische zoowel als het collagene bindweefsel iets vermeerderd. Op andere plaatsen daarentegen zijn ze verdwenen en is een lichte graad van emphyseem ontstaan. De vergrooting van de bronchiaalklieren blijkt bij histologisch onderzoek te berusten op een sterke stuwung.

De hartspier blijkt rechts duidelijk hypertrophisch te zijn, terwijl een coupe uit de linker ventrikel vrijwel het normale beeld te zien geeft. De overige organen toonen weinig of geen bijzonderheden.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een vrouw van 32 jaar, die al sinds haar jeugd last had van kortademigheid en hoesten. Bij opname in de kliniek vond men een duidelijke cyanose, en aan beenen en rug wat oedeem. Er bestonden trommelstokvingers. Op grond van het physisch, chemisch en roentgenologisch onderzoek stelde men de diagnose: mitralisstenose, endocarditis, pneumonie en emphyseem.

Bij de sectie werd een sterke hypertrophie van het rechter hart gevonden met sclerose van de arteria pulmonalis. Toch was uit het electrocardiogram geen duidelijke hypertrophie van de rechter ventrikel gebleken. Wellicht moet dit verklaard worden uit het feit, dat het hart een weinig gedraaid was. De punt van het hart was namelijk wat meer naar links verplaatst en wat opgelicht.

Voorts waren er enkele vergroeiingen en versche verklevingen van de pleura en lichte acute pericarditis. In de rechter longtop bestond lokaal emphyseem. Ook hier bestond weer een eigenaardige vorm van de borstkas, welke in het sectieverslag betiteld wordt met den naam *bronchiolitische thoraxvorm*, maar in werkelijkheid tusschen de bronchiolitische en *tetraëdrische borstkas* in staat.

Dat de enkele oude adhaesies en het plaatselijke emphyseem in den rechter longtop hier de oorzaak voor den verhoogden druk — welke ongetwijfeld in de kleine circulatie heeft bestaan — zouden zijn, is zeer onwaarschijnlijk, terwijl ook het histologisch onderzoek van de kleine vaten daarvoor geen aanknoopingspunten opleverde. De eigenaardige thoraxvorm moet als secundair worden opgevat, wellicht als gevolg van een geforceerde ademhaling. De lymphklierzwellung berustte hier op een zeer sterke stuwung. Een

bevredigende verklaring voor de sterke hypertrophie van de rechter ventrikel is bij dit geval dus niet gevonden. In geen geval echter zou deze — zooals bij bepaalde in de litteratuur beschreven gevallen — verklaard kunnen worden door een anatomische aan-doening van de kleinere en kleinste takjes van de arteria pulmonalis.

DERDE GEVAL.

Anamnese. Patiënt A. F., een man van 28 jaar, werd 23 December 1924 op de Afdeling voor Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis (Prof. Dr. L. Polak Daniels) opgenomen met de volgende anamnese: Hij heeft — voor zoover hij zich herinneren kan — zijn geheele leven last van benauwdheid, die soms aanvalsgewijze erger wordt. Zijn ademhaling is dan moeilijk en piepend. Tenslotte hoest hij dan wat op, waardoor de benauwdheid minder wordt. Deze aanvallen komen ongeveer ééns in de maand, meestal 's ochtends. Ze beginnen nooit plotseling en eindigen ook vrij langzaam. Voor drie jaar werden de lasten erger. Hij kreeg toen last van hartkloppingen en blijvende benauwdheid. Patiënt begon er langzamerhand blauw uit te zien en heeft vooral den laatsten tijd wel eens last van dikke beenen. Den laatsten tijd heeft hij niet meer gehoest. Pijn in de hartstreek heeft hij nooit gehad, wel veel hartkloppingen, steeds na inspanning. Hij is gauw moe. Andere functioneele klachten heeft patiënt niet.

Vroegere ziekten: hij zou vier maal een longontsteking hebben gehad. Familie-anamnese: de moeder is overleden aan „asthma”. Verder geen bijzonderheden; alleen hebben zijn zuster en broer gauw last van benauwdheid, vooral als ze stoffig werk moeten doen.

Status praesens. Bij onderzoek werd het volgende gevonden. Patiënt ligt actief te bed, maakt geen zieken indruk. De voedingstoestand is goed.

Huid. Patiënt is sterk cyanotisch, vooral aan de lippen. De huid voelt vochtig aan. Er is oedeem aan de beenen en boven het sacrum. Er bestaat geen icterus en er zijn ook geen pathologisch vergroote lymphklieren. De slijmvliezen zijn goed geïnjecteerd.

Pols. Frequentie: 105 p.m.; regulair, aequaal, synchroon en symmetrisch. De vulling en spanning zijn normaal.

Tensie: 135/105.

Respiratie. Frequentie: 20 p.m.; regelmatig. Er is een aanduiding van neusvleugelademen. Het exspirium is verlengd. Het hoofd toont geen bijzonderheden. Aan de hals zijn, vooral rechts, sterke venenpulsaties zichtbaar.

Thorax. Rechts platter dan links; rechts onder ingetrokken. Ook in de flanken een sterke intrekking, vooral rechts. Er is een geringe scoliose naar rechts. De beweeglijkheid is gering. De angulus costarum is grooter dan 90°.

Longen. Vóór: long-lever grens 7e rib; weinig beweeglijk. Bij percussie worden geen afwijkingen gevonden. Bij auscultatie blijkt het exspirium duidelijk verlengd te zijn. Er zijn veel bronchitische geruisen.

Achter: longgrenzen tusschen 11e en 12e rib; weinig beweeglijk. Bij auscultatie hoort men zwak ademgeruisch. Het expirium is duidelijk verlengd. Veel droge rhonchi.

Hart: De puntstoot is verbreed en heffend, in de 5de intercostaalruimte, niet buiten de medio-claviculairlijn. Bij percussie worden de volgende relatieve grenzen gevonden: boven: 3e intercostaalruimte;

rechts: rechter medioclaviculairlijn; links: linker medioclaviculairlijn.

De absolute grenzen liggen één vingerbreed binnen de relatieve. Bij auscultatie hoort men een schavend systolisch geruisch aan het ostium mitrale en tricuspidale; aan de basis is dit zwakker, terwijl het aan den rug niet te hooren is. Er is geen versterking van de tweede pulmonaaltoon. Het systolisch geruisch is vlak beneden den processus xyphoideus van het borstbeen en even rechts van de mediaanlijn het luidst.

De buik is niet opgezet of ingetrokken. Er is geen abnormale venen-teekening. Er zijn epigastrische pulsaties. De buikwand promineert rechts onder den ribbeboog. De lever reikt percutoir twee vingerbreed onder den ribbeboog. De milt is niet te voelen.

Extremiteiten. Behalve de reeds genoemde cyanose zijn er geen afwijkingen. Genitalia externa: geen bijzonderheden.

Urine. Albumen: zwak positief; glucose: negatief; urobiline: vrij sterk positief. In het sediment bevinden zich enkele leucocyten en erythrocyten. Het soortelijk gewicht is 1020.

Bloed. Haemoglobine: 100 (Sahli); erythrocyten 7.100.000. De reactie van Wassermann is negatief.

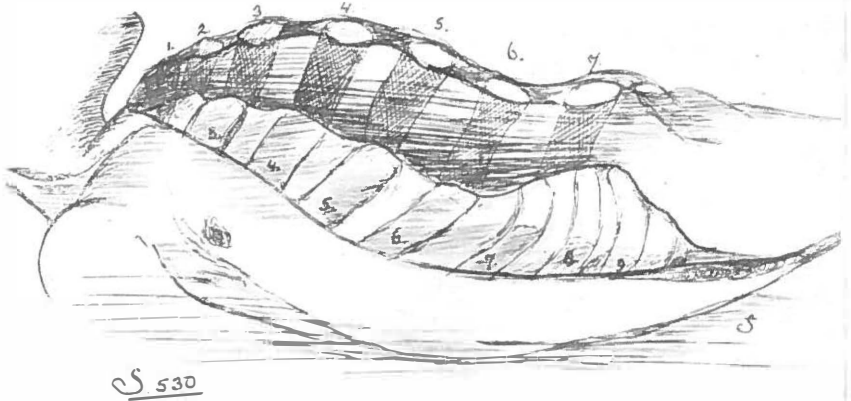
Roentgenphoto van de borstkas: er is weinig beweging van het diaphragma. Het hart is sterk vergroot. Rechts naast het hart is een infiltraat in de long zichtbaar. De demping van de percussiefiguur reikt dus verder naar rechts, dan met de roentgenphoto van het cor overeenkomt. Uitzetting van de arteria pulmonalis.

Electrocardiogram. Dit toont duidelijke teekenen van hypertrophie van de rechter kamer. Er zijn groote P-toppen.

De venepols blijkt bij registratie niet positief te zijn. De patiënt heeft een lichte temperatuursverhooging, welke waarschijnlijk door de bronchitis en een lichte angina veroorzaakt wordt.

Nosocomium: Op 13 April bedraagt de tensie 110/80. Onder invloed van een dieet en van de therapie, in den vorm van digitalis, gaat de toestand wat vooruit, al blijft het systolisch geruisch aan het hart voortbestaan. 22 Mei 1925 wordt patiënt in vrij goeden toestand ontslagen. Zoo bleef het tot October van hetzelfde jaar. Daarna werd patiënt weer meer benauwd, terwijl de cyanose toenam. Ook nam de diurese af.

Op 6 Januari 1926 volgde heropneming. Men vond toen wederom een sterk vergroot hart en galoprythme. Voorts een systolisch geruisch, het sterkst aan de tricuspidalis. De tensie bedroeg 115/80. In den nacht van 16 Januari ging de toestand vrij plotseling sterk achteruit. Patiënt werd hevig benauwd;



Afb. 5. 3e geval, man van 28 jaar. Reproductie van een teekening uit het sectieverslag door Dr. Geerling van de geopende borstkas. De insnoering ter hoogte van de 6e en 7e rib is goed weergegeven. Distaalwaarts daarvan is de thorax weer breed.

zijn pols was klein, frequent en inaequaal en ondanks injecties van kampher en digaleen overleed hij dienzelfden nacht.

De klinische diagnose werd gesteld: vitium cordis, misschien gepaard met sclerose van de arteria pulmonalis.

Pathologisch anatomisch onderzoek. Aan het sectieverslag (S. 530) wordt het volgende ontleend. Het lijk van den frisch gebouwden man toont algemeene lijkstijfheid. Er is paarsblauwe verkleuring aan de rugzijde. De borstkas is smal en toont een lichte intrekking onder de tepels. De buik is gespannen.

Bij opening van den buik blijkt, dat de lever in de mediaanlijn een handbreed onder den ribbeoog reikt; rechts verdwijnt deze in de achterste oksellijn en links in de parasternaallijn onder den ribbeoog. In den buik is heldergeel vocht. Het buikvlies is glad en glanzend. Het groote net, dat matig vetrijk is, ligt over de darmen uitgespreid. Het middelrif staat rechts tot de 5de intercostaalruimte, links tot de 6e rib. In het mesenterium geen gezwollen lymphklieren. Er is beiderzijds een insnoering van de borstkas, ter hoogte van de aanhechtingsplaats van de 6e rib aan het borstbeen. Zie afb. 5. Bij opening van de borstholte blijkt, dat zich wat roodgeel helder vocht in beide pleuraholten

bevindt. Het hartezakje is aan den binnenkant glad en glanzend; het epicard is op sommige plaatsen van de rechter kamer wat verdikt.

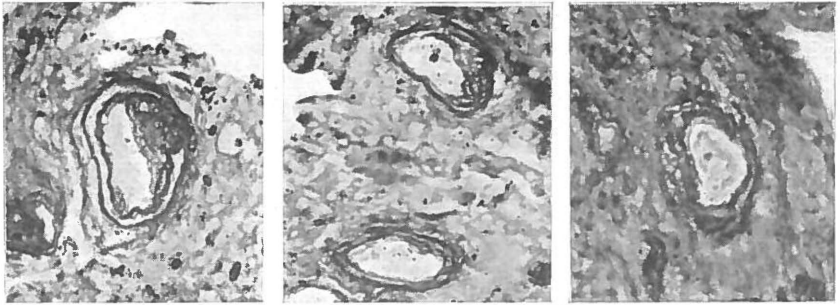
Het hart is sterk vergroot. Het valt op, dat de vergroting vrijwel geheel te wijten is aan het rechter hart. Ook de rechter boezem is sterk uitgezet. Het rechter ostium venosum is voor 6 vingers doorgankelijk. De hartspeer is rechts verdikt; de rechter boezem is tot 0,4 c.m., de rechter kamer tot 1,0 c.m. dik. De dikte van den linker boezem bedraagt 0,2 c.m., van de linker kamer 1,6 c.m. De rechter kamer is zeer sterk verwijd en toont tiggerteekening onder het endocard. In den hoofdstam van de arteria pulmonalis zijn geen intimaverdikkingen zichtbaar, wel in de grootste vertakkingen. Het ostium pulmonale is niet vernauwd of verwijd. De linker kamer is een weinig verwijd, de trabekels zijn afgeplat. Ook hier is tiggerteekening zichtbaar. De linker hartspeer is niet verdikt. Het linker ostium is voor twee vingers doorgankelijk. De aorta, evenals de arteriae coronariae toonen geen afwijkingen. Alle kleppen van het hart zijn dun en gaaf. Ze floteeren goed. De groote vaten, vooral de venae cavae, zijn sterk met bloed gevuld.

Longen. Beide zijn, vooral de onderkwabben, met den thoraxwand vergroeid. Onder de pleurae van de bovenkwabben bevinden zich, links zoowel als rechts, zeer groote, met lucht gevulde blazen; de grootste heeft ruim de grootte van een walnoot. Aan beide longwortels zijn de lymphklieren vergroot, op doorsnede zwartrood van kleur. Op doorsnede is het longweefsel gelijkmatig donkerrood en bevat vrij veel rood vocht en weinig lucht. Uit verscheidene kleine bronchi zijn etterige slijmpropjes te drukken. In de onderkwab bevindt zich een enkel stralig litteken. In de kleine takken van de arteria pulmonalis worden intimaverdikkingen en -vervettingen aangetroffen. De halsorganen zijn gaaf; de schildklier is niet vergroot.

Schedelsectie. Er is geen thrombose in de bloedsinussen. Onder de dura bevindt zich weinig vocht. De hersenen zijn sterk hyperaemisch. De hypophyse is niet vergroot.

Lever. Het orgaan is normaal van vorm en grootte. De oppervlakte is iets korrelig. Het parenchym is op doorsnede duidelijk te geel. De galblaas heeft een gaaf slijmvlies en bevat donkergekleurde, heldere gal. De ductus choledochus is goed doorgankelijk. Maag en duodenum hebben een gaaf, doch gestuwd slijmvlies.

Histologisch onderzoek. In den stam van de arteria pulmonalis toont de intima geen afwijkingen. De groote takken der arteria pulmonalis hebben een intima, welke plaatselijke verdikkingen toont, doch deze zijn over het algemeen vrij gering. Slechts op een enkele plaats is een duidelijke woekering aanwezig. Met elastine-kleuring ziet men daarin talloze fijne, elastische vezels, welke zich door het feit, dat ze veel dunner zijn dan die in de media, hiervan duidelijk onderscheiden. Een krachtige lamina elastica interna is hier niet aanwezig, maar toch is de grens tusschen intima en media tamelijk scherp, door het verschil in dikte van de elastische lamellen. Ook bevinden zich, zooals uit een kleuring volgens van Gieson blijkt, in deze woekeringen talrijke collagene vezeltjes, met daartusschen enkele spoelvormige cellen, meestal tangential gericht. Reeds met haematoxyline-eosine-kleuring laat zich een vette degeneratie



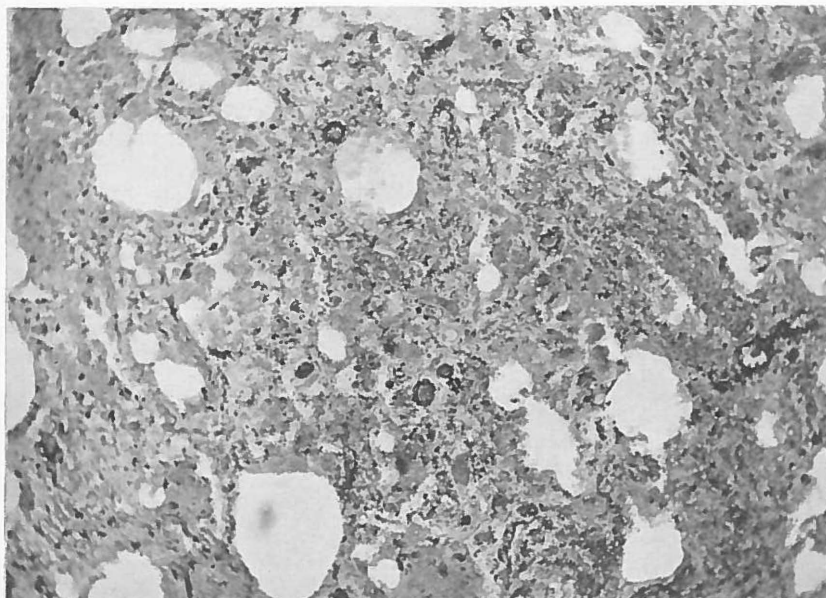
Afb. 6. 3e geval. Microphoto's, bij 150-voudige lineaire vergrooting, van enkele kleine longarteriën, gekleurd op elastine. Op sommige plaatsen ziet men duidelijke hyperplasie van de elastische elementen der intima. Het lumen is daardoor min of meer vernauwd.

in de diepste lagen der intima vaststellen. Bij kleuring met Sudan III ziet men dan ook een duidelijke vervetting in deze lagen, zowel van de elastische lamellen, als van de grondsubstantie. Ook in de intimacellen vindt men duidelijk vet. De media toont weinig of geen afwijkingen; slechts hier en daar een weinig fettige degeneratie. Geen verkalking wordt gezien, ook niet met de reactie van Koss a.

Ook in de middelgrote takken vinden we verdikkingen van de intima, waarvan de afmetingen soms die van de media overtreffen. De bouw is vrijwel gelijk aan die in de groote takken. Hier vinden we eveneens een uitgebreide fettige degeneratie in de diepste lagen der intima. Verkalking wordt niet aangetroffen.

De groote meerderheid der kleine en kleinste arterietakjes toont weinig of geen afwijkingen. Slechts bij een zeer klein aantal vinden we veranderingen, welke meestal bestaan in hyalinisatie en geringe verdikking van de media en een enkele maal ook toeneming in dikte van de intima. Met elastinekleuring blijkt deze laatste vooral te berusten op hyperplasie van de elastische elementen. Het lumen van deze veranderde vaatjes is, behoudens enkele uitzonderingen, niet of nauwelijks vernauwd. Zie afb. 6. Voorts zijn er ook hier, evenals bij het eerste geval, vrij veel vaatjes, welke een vezelige, draderige, donkerblauwe massa in den wand toonen. In de kleinste vaatjes, waar een duidelijke muscularis ontbreekt, ziet men soms, dat de wand in de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes wordt gevormd door een donkerblauwe lamel. Kalkreacties zijn daarbij evenwel negatief. Aan de arteriae bronchiales vinden we geen afwijkingen. Ook in de basaalmembraan van sommige capillairen wordt soms eveneens deze pseudo-verkalking aangetroffen. Zie afb. 7.

De tusschenschotten in de longen zijn een enkele maal iets verdikt en het collageen zowel als het elastische weefsel blijkt dan iets te zijn toegenomen. In de longblaasjes ziet men wat sereus vocht, waarin soms polynucleaire leucocyten en een enkele maal ook erythrocyten. De bronchiën toonen een geringe, niet specifieke ontsteking.



Afb. 7. Overzichtsbeeld bij zwakke vergrooting van een deel van het longweefsel van het derde geval. Kleuring met haematoxyline-eosine. Er zijn een aantal kleine vaatjes en capillairen zichtbaar, met „pseudokalk” in den wand, welke soms op een donkere lamel lijkt. Men zou meenen met een elastine-kleuring te doen te hebben. De lumina zijn alle goed doorgankelijk.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een jongen man van 28 jaar, die al vanaf zijn jeugd aanvallen van benauwdheid had, welke overeenkomst toonden met die bij asthma.

Bij opname werd een sterke cyanose gevonden en oedeem aan de beenen en boven het sacrum. De borstkas toonde in de flanken een sterke intrekking. Het electrocardiogram wees op hypertrophie van den rechter ventrikel. Op de roentgenphoto bleek het hart sterk vergroot te zijn. De erythrocyten waren in aantal vermeerderd. Patiënt overleed onder verschijnselen van hart-insufficiëntie. De diagnose werd gesteld: vitium cordis, met misschien sclerose van de arteria pulmonalis.

Bij de obductie werd inderdaad een zeer sterke hypertrophie van den rechter ventrikel gevonden, terwijl de groote takken der arteria pulmonalis sclerotische veranderingen toonden. Een oorzaak

voor deze sterke hypertrophie werd noch bij macroscopisch, noch bij microscopisch onderzoek gevonden. Weliswaar was er bulleus emphyseem in de longtoppen, maar een klepgebrek was niet aantoonbaar. Aangezien er geen oorzaak voor de drukverhoging in de kleine circulatie kon worden aangegeven, werd dit geval onder de „primaire pulmonalissclerose” gerangschikt, waarmede het klinische beeld zeker wel in overeenstemming is te brengen.

VIERDE GEVAL.

Anamnese. Patiënte G. H. K., een gehuwde vrouw van 36 jaar, werd 7 December 1929 voor de eerste keer in de Academische Cliniek voor inwendige geneeskunde (Prof. Dr. L. Polak Daniels) opgenomen. Voor 1½ jaar had ze plotseling dikke beenen gekregen. Na vier weken bedrust werd het wat beter, maar zoodra ze opstond, werden de beenen weer dik. Sinds dien tijd had ze ook last van hartkloppingen, vooral bij inspanning. Ook was ze kortademig en benauwd. Dit werd langzamerhand erger. Al vrij spoedig na de dikke beenen kreeg ze ook een dik gezicht en dikke handen. Af en toe was de buik eveneens dik. Soms had ze aanvallen van pijn in de linker zij, tusschen de 4de en 5de rib. Deze pijn kwam plotseling opzetten en straalde niet uit. Ze had daarbij een angstig beklemd gevoel; dit duurde enkele dagen en zakte dan weer. In den zomer van 1929 heeft ze gedurende 3 maanden enkele lichte huishoudelijke bezigheden verricht, wat slechts met moeite ging. De laatste 11 weken heeft ze echter weer bedrust moeten nemen. De eetlust en het slapen zijn goed; eveneens de overige functies.

Familieleden vertelden, dat patiënte al sinds 3 jaar niet goed is. Ze was moe, kortademig en benauwd bij inspanning, terwijl ze af en toe last had van een dikke buik.

Als kind van 7 weken heeft patiënte longontsteking gehad. Van doorgemaakte kinderziekten weet ze niets af. Op 14-jarigen leeftijd had ze pleuritis aan den linker kant. In 1919 heeft ze griep gehad. Af en toe heeft ze wel eens aanvallen van hoesten, welke zij „asthma” noemt. In totaal zou ze vijfmaal een dergelijke aanval gehad hebben, welke dan 4 dagen duurde. Haar moeder is gezond; de vader is op 39-jarigen leeftijd aan longontsteking overleden. Overigens zijn er geen bijzonderheden in de familieanamnese.

Status praesens. Bij onderzoek werd het volgende gevonden. Het is een goed gebouwde vrouw met flink en regelmatig ontwikkeld spier- en beenderenstelsel. Ze ligt actief te bed en maakt geen zieken indruk. Wel is ze flink dyspnoeisch.

Huid. Temperatuur en vochtigheid zijn normaal; er is geen icterus en geen cyanose. Aan de beenen is een spoortje oedeem. Er zijn geen pathologisch vergroote lymphklieren te voelen.

Pols. Frequentie: 96 p.m.; normale spanning; regulair, synchroon, symmetrisch en aequaal. De arteriae brachiales zijn niet verhard of geslingerd.

Tensie. 110/70.

R e s p i r a t i e. Frequentie: 20 p.m. Er is een beetje neusvleugelademen. Hoofd en hals toonen geen bijzonderheden.

T h o r a x. Kort en breed. De angulus costarum is stomp; de angulus Ludovici even aangeduid. De thorax staat vrij duidelijk in inspiratiestand en wordt maar weinig, doch wel symmetrisch, bewogen.

L o n g e n. Vóór: ondergrens 7e rib, weinig beweeglijk. Bij percussie een wat hypersonore toon. Beiderzijds gelijk. Bij auscultatie verlengd en verscherpt expirium.

Achter: ondergrens 11e tot 12e thoracale wervel, beiderzijds even hoog; vrij goed beweeglijk. De percussietoon is iets hypersonoor; rechts en links gelijk.

Auscultatie: verlengd en verscherpt expirium, hier en daar enkele bronchitische geruischen. Links onder enkele crepiterende rhonchi.

H a r t. Percutorische damping: bovengrens 5e rib, rechts 2 vingerbreed links van de mediaanlijn, links medioclaviculairlijn. De absolute damping is niet te percuteeren. Bij auscultatie hoort men zuivere tonen.

D e b u i k toont geen afwijkingen. De parenchymateuse organen zijn niet palpabel. De extremiteiten: geen afwijkingen.

U r i n e. Albumen en reductie: negatief; in het sediment enkele leucocyten.

B l o e d. Haemoglobine 79 Sahli;

erythrocyten 5.780.000;

leucocyten 13.000; de verdeling daarvan is als volgt:

3% eosinofielen; 0,5% jeugdvormen; 9,5% staafkernigen; 51,5% segmentkernigen; 27% lymphocyten en 8,5% monoccyten.

R o e n t g e n p h o t o van de borstkas. De bovenste helft van de longen laat wel licht door, in de onderste helft zijn beiderzijds vele, scherp begrensde, haardvormige schaduwtes te zien. Beiderzijds groote gezwollen hilusklieren. De hartschaduw is niet vergroot. Bij doorlichting blijkt het diaphragma beiderzijds weinig beweeglijk te zijn.

E l e c t r o c a r d i o g r a m. Negatieve T-top in de 2e en 3e afleiding.

B e z i n k i n g s s n e l h e i d: 20 m.m. in 1 uur. De reactie van Pirquet is negatief.

N o s o c o m i u m. Patiënte krijgt nog wel bedrust, maar wordt toch langzamerhand gemobiliseerd. Voorts krijgt ze „drie-poeders”. Haar toestand gaat goed vooruit. 14 Februari 1930 wordt ze ontslagen.

24 December 1931 wordt ze opnieuw opgenomen. Ze klaagt nu over aanvallen van benauwdheid, waarbij ze het gevoel heeft alsof de borstkas wordt samengedrukt. Ze hoest ook en geeft na de aanvallen wat slijm op. Ze zegt nu, deze aanvallen vanaf haar jeugd reeds gehad te hebben. Ze is heel gauw moe en kortademig bij de geringste inspanning. De menstruatie is den laatsten tijd onregelmatig.

Bij onderzoek wordt nu zeer sterke donkere cyanose gevonden aan neus, kin, ooren en handen. Er is oedeem aan de voetruggen. De pols is 96 p.m., regulair, synchroon en symmetrisch. De tensie is 140/95.

In de longen worden ongeveer dezelfde afwijkingen gevonden als bij eerste opname. Het hart is duidelijk vergroot: naar links twee vingers buiten de medioclaviculairlijn en naar rechts één vingerbreed buiten de rechter sternaalrand. Bij auscultatie wordt een systolische soufflé gevonden aan de punt, en aan de tricuspidalis.

De lever reikt 1 vingerbreed onder den ribbeboog. De milt is niet te voelen. Er is een dempingslijn ter hoogte van den navel: boven tympane, beneden demping. Undulatie is niet aan te toonen. Er is een aanduiding van trommelstokvingers en de nagels zijn ietwat cyanotisch.

Urine. Urobiline sterk positief; albumen negatief; in het sediment enkele cylinders en leucocyten.

Bloed. Haemoglobine: 120%;
erythrocyten 6.900.000;
leucocyten 8.200;

Er bestaat lichte linksverschuiving. De bezinkingssnelheid bedraagt 12 m.m. na 1 uur.

Roentgenphoto van de borstkas. Het hart is sterk naar rechts en links gedilateerd. Er bestaat een uitbochting van de arteria pulmonalis of van het rechter atrium. Voorts zijn er rechts beneden enkele niet homogene schaduwen.

Electrocardiogram. 1e Afleiding: QRS grootendeels naar beneden; groote P-toppen; de T-toppen zijn af en toe negatief.

2e Afleiding: hooge P-toppen;

3e Afleiding: zeer hooge QRS; negatieve T-top.

De temperatuur schommelt om 38,5°. Patiënte voelt zich slecht. Ondanks inhalatie van zuurstof en toediening van cardiazol en salyrgan gaat de toestand hard achteruit. 12 Februari 1932 is patiënte overleden.

De klinische diagnose stond niet met zekerheid vast. Men dacht onder meer aan emphysema pulmonum.

Pathologisch anatomisch onderzoek. Aan het verslag der sectie (S. 2831) wordt het volgende ontleend. Lijk van een vrij groote,forsch-gebouwde vrouw met flink ontwikkelde vetlaag aan romp en extremiteiten. Algemeene lijkstijfheid. Lijkvlekken aan de laagst gelegen deelen. De huid van den romp, de beenen en het gelaat toont een vlekkelig paarse kleur. Ook lippen en ooren zijn sterk cyanotisch. Aan beide beenen matig oedeem.

De onderhuidsche vetlaag meet op de borst 2 c.m., op den buik 4 c.m. De spieren zijn rood en helder op doorsnede. De mammae toonen vrij veel normaal klierweefsel. Het middelrif staat rechts tot de 5e, links tot de 6e rib. De lever reikt in de mediaanlijn 15 c.m. onder het distale einde van het corpus sterni en verdwijnt lateraal onder den ribbeboog. Het omentum majus is zeer vetrijk en ligt over de darmen uitgespreid. De maag is niet opgezet. De darmen zijn matig gecontraheerd. Het buikvlies is glad en glanzend. Het mesenterium is vetrijk. De buikholte bevat geen vrij vocht. De appendix is lang en gaaf. De milt is niet te zien. De urineblaas is matig gevuld. De baarmoeder is klein en ligt in anteflexie. De ribkraakbeenderen en het borstbeen toonen geen bijzonderheden. De vorm van de borstkas geeft geen aanleiding tot opmerkingen. Het voorste mediastinum bevat veel vet; er zijn geen duidelijke thymusresten. Het hartezakje wordt voor de helft door longweefsel bedekt. De longen zijn matig getraheerd; beiderzijds zijn deze op enkele plaatsen stevig met de borstwand vergroeid. De pleuraholten bevatten geen vrij vocht. Het hartezakje bevat 30 c.m.³ donkergeel vocht; aan den binnenkant is het glad en glanzend.

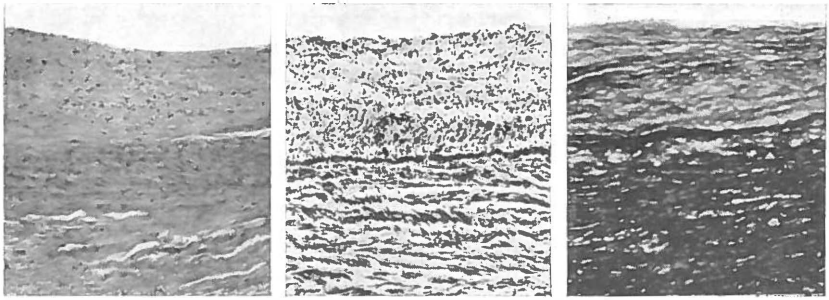
Het hart weegt 395 gram. Het is duidelijk naar rechts vergroot. De geheele voorzijde en de punt worden door den rechter ventrikel gevormd, terwijl ook het rechter atrium uitgezet is. Het hart is veel grooter dan de vuist. Het is niet zijwaarts verplaatst. De linker ventrikel, die aan de achterzijde ligt, lijkt niet vergroot. De consistentie is beiderzijds vrij slap. De punt is stomp. De arteria pulmonalis is iets breeder dan de aorta, doch er bestaat geen uitpuiling naar links. Het ostium mitrale is voor bijna drie, het ostium tricuspidale voor drie vingers doorgankelijk. Het hart bevat veel vloeibaar bloed en stolsels. De arteriae aortae en pulmonalis zijn bij de waterproef sufficient. Het epicard is vetrijk en toont op het rechter atrium doffe en soms verdikte plekken en kleine knobbeltjes. Ook op de rechter ventrikel vindt men aan de achterzijde een kleine peesvlek. De mitraalkleppen zijn niet verdikt. De peesdraden zijn dun en kort, de zoogenaamde „zwemvliezen” zijn gaaf. De aortakleppen zijn gaaf en dun. De pulmonaliskleppen zijn bij de noduli Arantii een weinig verdikt, maar overigens volkomen soepel. De tricuspidaliskleppen zijn gaaf en dun. De peesdraden zijn dun en vrij kort. De arteria aorta meet vlak boven de kleppen 5,8 c.m., de pulmonalis 7,5 c.m. De spierwand van het hart meet links 0,9—1,0 c.m., rechts 0,5—0,6 c.m. De kleur is bleekbruin. De trabekels zijn links sterk afgeplat en niet hypertrophisch, doch rechts daarentegen zeer sterk hypertrophisch en niet afgeplat. Zoowel links als rechts bestaat een enorme dilatatie. Het endocard is gaaf, toont geen bloedingen. Het rechter atrium is sterk uitgezet; de spierwand is dikker dan normaal. Het foramen ovale is gesloten. De coronairarteriën zijn iets wijder dan normaal; ze loopen niet geslingerd.

De halsorganen toonen geen afwijkingen. De aorta thoracica is van klein kaliber en toont enkele intimaverdikkingen ter grootte van een halve cent. De wand is goed elastisch. De mondingen van de carotiden zijn niet vernauwd.

Longen. De pleurae zijn hier en daar met losgescheurde bindweefselvelden bedekt; de kleur is donkerrood. Het luchtgehalte van de longen is alleen in de achterste deelen iets afgenomen. De longen zijn goed getretraheerd, zoodat het volumen beiderzijds klein is. De consistentie is normaal sponsachtig. Men ziet nergens iets van emphyseem. De longblaasjes zijn overal zeer klein. Op doorsnede ziet men overal een fijn netwerk van verdikte schotten. Het sneevlak is glad en fluweelig. Bij druk komt overal in geringe hoeveelheid helder schuimend vocht te voorschijn. De breekbaarheid is wat geringer dan normaal. Het luchtgehalte is goed. De bronchiën toonen geringe vaatinjectie; het slijmvlies is paars verkleurd. De hilusklieren zijn in beide longen zeer sterk gezwollen, sommige tot de grootte van een kastanje. Op doorsnede zijn ze zeer donker. Ook de peribronchiale kleiren zijn sterk vergroot. De venae pulmonales zijn gaaf. De arteria pulmonalis toont in de eerste vertakkingen geen afwijkingen, doch in de 2de vertakkingen en kleinere arteriën ziet men zeer duidelijke arteriosclerotische intimaverdikkingen. Op enkele plaatsen bevinden zich thrombi in takken der arteria pulmonalis, met name in den rechter onderkwab. De vena cava inferior bevat vloeibaar bloed en stolsels.

De milt weegt 155 gram. De consistentie is vrij vast. Het oppervlak is glad en donker van kleur. Op doorsnede zijn er duidelijke follikels.

De nieren wegen te zamen 270 gram. De fibreuse kapsels laten goed los,



Afb. 8. 4e geval van primaire pulmonalissclerose. Drie microphoto's, bij 70-voudige lineaire vergrooting, van een groote tak der longarterie. Links: kleuring met haematoxyline-eosine. De intima is duidelijk verdikt. Rechts: elastine-kleuring. Er is een vermeerdering van elastische vezels in de intima waar te nemen. De lamina elastica interna is hier maar matig duidelijk. M i d d e n : Sudan III-kleuring. De diepe lagen van de intima toonen vette degeneratie, ook van de lamina elastica interna.

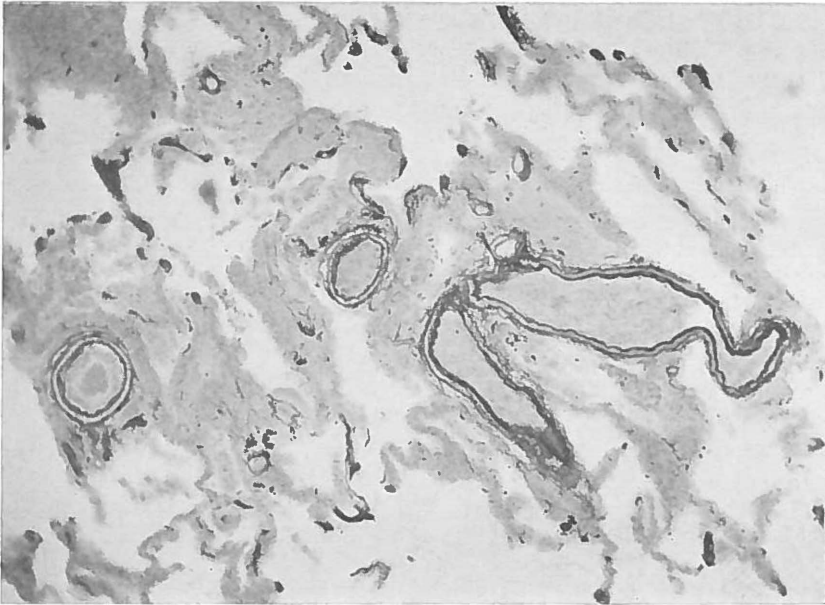
het oppervlak is glad, donkerrood van kleur. Op doorsnede is de schors wat verbreed; de grens tusschen schors en merg is scherp. De glomeruli zijn met het bloote oog als kleine, roode puntjes te zien. De nierbekkens zijn niet uitgezet; hun slijmvliezen toonen duidelijke vaatinjectie. De bijniereen toonen geen bijzonderheden. Ook aan blaas en genitaliën zien we geen veranderingen. Aan maag, darmen, lever en alvleeschklier worden geen veranderingen van belang waargenomen.

De aorta abdominalis is klein van kaliber; deze meet onder het diafragma 3,8 c.m. en boven de bifurcatie 2,8 c.m. In het distale deel ziet men gele intimaverdikkingen, soms diffuus, soms meer plaatselijk. De elasticiteit is echter niet verminderd.

Schedelsectie. Het schedeldak is normaal van dikte. De dura is niet bijzonder gespannen. De sinus sagittalis superior, de sinus confluens, de sinus transversalis sinister en de bulbus venae jugularis sinistrae zijn gethromboseerd. De overige sinussen zijn gaaf. De weeke hersenvliezen toonen geen afwijkingen. De hersenarteriën zijn gaaf. Noch aan de oppervlakte, noch op doorsneden worden in de hersenen ziekelijke veranderingen aangetroffen.

Histologisch onderzoek. In den stam en de allergrootste takken van de arteria pulmonalis is de intima niet of nauwelijks verdikt. Deze bestaat daar uit een laagje endotheel, dat tegen de lamina elastica interna ligt.

In de groote takken is de intima wel plaatselijk verdikt, zooals afb. 8 te zien geeft, en zijn haar afmetingen soms gelijk aan die van de media. Er is een vrij scherpe grens tusschen deze beide wandlagen, doordat de lamina



Afb. 9. Overzichtsbeeld bij zwakke vergrooting van een deel van het longweefsel van het 4e geval. Elastine-kleuring. De arteriën hebben een lumen, dat vrijwel niet vernauwd is. De intima toont slechts op enkele plaatsen geringe toeneming van elastische vezels.

elastica interna krachtig ontwikkeld is, al heeft deze zich dan ook soms in meerdere lamellen gesplitst. De intimaverdikkingen toonen hier en daar duidelijke hyaline degeneratie. Met elastine-kleuring worden er talrijke fijne elastische vezeltjes in zichtbaar, terwijl dan tevens de von Gieson-kleuring aantoonst, dat er ook vrij veel collageen bindweefsel in aanwezig is. Ook hier ziet men hier en daar tusschen de vezels enkele, in hoofdzaak overlangs gerichte, spoelvormige celelementen. In de diepste lagen van dergelijke intimawoekeringen treft men niet zelden vervetting aan, zij het dan ook, dat de mate van uitbreiding nog al wisselt. Zoowel de elastische lamellen als de intimacellen zelf toonen met Sudan III-kleuring duidelijk een gele kleur. De elastische lamellen zien er soms als met fijne druppeltjes bestoven uit, terwijl het vet in de cellen meestal als grove druppels zichtbaar is.

In de middelgrote arterietakken treft men dezelfde veranderingen aan, alleen in sterkere mate. Op sommige plaatsen heeft hier de vette degeneratie een dusdanigen omvang aangenomen, dat men van een „atheroom” mag spreken. Op andere plaatsen is met Sudan III soms alleen de lamina elastica interna geel gekleurd. Deze is dan niet dubbelbrekend, terwijl het overige vet veelal tusschen twee gekruiste nicols oplicht.

Aan de kleine en kleinste arterietakjes kan men vrijwel geen veranderingen vinden. Zie afb. 9. Er zijn echter enkele — maar ook hier zij er met nadruk op gewezen, dat zij verre in de minderheid zijn — die wél eenige afwijkingen toonen, namelijk een wat verdikte en gehyaliniseerde media en soms een wat verdikte intima, welke laatste dan met elastine-kleuring een hyperplasie van de elastische elementen te zien geeft. In de media van de kleine arteriën is niet zelden een donkerblauwe, vezelige stof aanwezig, zoodat men op het eerste gezicht zou denken, dat het een elastine-kleuring is. De kleur is donkerblauw tot zwart. Het is geen kalk, want de lapislicht reactie is negatief en ook is er geen gasontwikkeling met zoutzuur.

De capillairen hebben soms een iets verdikte basaalmembraan, waarin een enkele maal ook de „pseudokalk” duidelijk is. Het grootste deel der capillairen toont echter geen afwijkingen.

Ook hier hebben de bronchiale arteriën soms een verdikte intima, waarin vooral de elastische elementen zijn toegenomen. Het lumen is daardoor dan min of meer vernauwd.

De tusschenschotten in de longen zijn op sommige plaatsen iets verdikt door een toeneming van het elastische, maar vooral van het collagene bindweefsel. In de alveolen wordt hier en daar sereus vocht aangetroffen, waarin soms leucocyten. Voorts ziet men hier en daar groote cellen beladen met bruin pigment.

In de peribronchiale klieren vinden we zeer sterke stuwung. De vaten zijn wijd en met bloed gevuld. Overigens worden hierin geen afwijkingen aangetroffen.

De spiervezels van de linker kamer van het hart zijn dun en niet gehypertrophieerd. De dwarsche streping is onduidelijk. Ter weerszijden van de veelal pycnotische kernen bevindt zich vrij veel pigment. Er is een zeer duidelijk verschil met het spierweefsel van de rechter kamer. Hier vinden we lange en dikke spierbundels, die duidelijk hypertrophisch zijn. De aorta toont een vrijwel normaal histologisch beeld. Van intimaverdikking is hier nauwelijks sprake. In de overige organen worden bij microscopisch onderzoek geen afwijkingen aangetroffen, behalve geringe stuwung in lever, milt en nieren.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een 36-jarige gehuwde vrouw, die reeds, toen ze in de kliniek werd opgenomen, geruimen tijd lasten had, welke bestonden in benauwdheid en kortademigheid, met af en toe aanvallen van pijn en tevens met een angstig en beklemd gevoel. Deze aanvallen zou men het beste kunnen vergelijken met de zoogenaamde dyspragia angiosclerotica pulmonum, zooals door P o s s e l t is beschreven.

Tijdens haar eerste verblijf in de kliniek in December 1929 had ze nog geen cyanose; daarentegen vinden we in den status, gemaakt op 24 December 1931, vermeld, dat er een zeer sterke, donkere cyanose bestond aan neus, kin, ooren en handen. Tevens was er toen een aanduiding van trommelstokvingers. De toestand ging

steeds achteruit en 12 Februari 1932 is patiënte overleden. Bij de sectie werd een sterke hypertrophie van het rechter hart gevonden, waarvoor noch op grond van het macroscopisch, noch op die van het microscopisch onderzoek van de kleine longvaten een verklaring kon worden gegeven. De thrombus in de arteria pulmonalis was versch, zoodat deze niet als oorzaak in aanmerking kon komen. Van emphyseem was in de longen geen spoor te bekennen. Wel waren er enkele pleura-adhaesies, maar dat deze aanleiding zouden geven tot een dergelijk ziektebeeld, met een zoo sterke hypertrophie van het rechter hart, is niet waarschijnlijk.

Er bestond hier geen deformiteit van de borstkas. De anatomische diagnose moest luiden primaire pulmonalis sclerose. Het klinische beeld past daar heel goed bij en is min of meer treffend, zooals het in de litteratuur beschreven wordt, namelijk: donkere cyanose, lichte hyperglobulie en aanvallen van benauwdheid, soms gepaard gaande met pijn.

Het histologische beeld van de longvaten verschilt alleen quantitatief van de meeste in de litteratuur vermelde gevallen. Men vindt meestal opgegeven, dat vrijwel alle kleine takjes van de arteria pulmonalis zijn aangedaan, terwijl het hier slechts een zeer klein gedeelte betrof.

VIJFDE GEVAL.

Anamnese. Patiënt H. B., een man van 22 jaar, werd 1 November 1923 voor het eerst opgenomen op de afdeeling voor Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis (Prof. Dr. L. Polak Daniëls). In de ziektegeschiedenis staat het volgende opgeteekend. Reeds op zeer jeugdigen leeftijd had hij last van kortademigheid. Hij kon het spelen met zijn makkers nooit lang volhouden. Langzamerhand werd het erger. Toen hij 8 jaar was, ging hij op raad van den kinderarts van school af, omdat hij „de schoollucht niet verdragen kon”. De kortademigheid werd steeds erger bij inspanning, maar vooral bij koud en vochtig weer. Den laatsten tijd sliep hij in zittende houding in een ruststoel. Af en toe had hij last van hartkloppingen. Hoesten deed patiënt niet en hij gaf ook niets op. Zijn benauwdheid kwam nooit echt aanvalsgewijze en hield ook niet plotseling op, maar begon geleidelijk en zakte dan langzamerhand af. De laatste jaren kreeg hij af en toe dikke beenen en een dikke buik. Of de benauwdheid dan erger was, kon hij niet aangeven. Zijn eetlust was goed. Hij at, op raad van den huisarts, vaak en in kleine hoeveelheden, omdat anders niet zelden zijn kortademigheid erger werd. Er bestonden geen andere functioneele stoornissen.

Als kind had hij dauwworm en kinkhoest. Ook zou hij nierlijden gehad hebben.

Voorts zou hij zes maal een longontsteking hebben doorgemaakt. De familie-anamnese leverde geen bijzonderheden op.

Status praesens. Bij onderzoek werd het volgende gevonden. Patiënt is compos mentis. Hij ligt op zijn rechter zijde en steunt met zijn rechter elleboog in de kussens. Er bestaat geen dyspnoe. Het beenderstelsel is graciël, het spierstelsel weinig ontwikkeld. De voedingstoestand is matig.

Huid. Gelaat, handen en voeten zijn sterk cyanotisch. Aan handen en onderarmen, voeten en beenen is wat oedeem. De huidskleur is niet icterisch. De slijmvliezen zijn goed geïnjecteerd en er zijn geen pathologische lymphklier-zwellingen.

Pols. Frequentie van 60 p.m.: Symmetrisch, synchroon, regulair en aequaal; weinig gevuld.

Tensie. 120/80.

Respiratie. Frequentie 20 p.m.; regulair. In het epigastrium en de flanken respiratoire intrekkingen. Er is licht neusvleugelademen. Hoofd en hals toonen geen afwijkingen; alléén zijn de halsvenen vrij sterk gezwollen.

Thorax. De flanken zijn ingetrokken, rechts wat sterker dan links. De hartstreek is vrij sterk gewelfd. De schouders staan hoog. De thorax beweegt weinig en is in zijn geheel star. Rechts blijft in beweging achter. De angulus costarum is 90°. De puntstoot van het hart is te voelen in de 6e intercostaal-ruimte; iets buiten de mamillairlijn.

Longen. Vóór: long-lever grens 6e intercostaalruimte; weinig beweeglijk. De percussietoon is hypersonoor. Er zijn geen dempingen. Het inspirium is ruw, met enkele bronchitische geruischen. In de flanken zijn kleinblazige en crepi-teerende rhonchi te hooren.

Achter: ondergrens 12e rib, weinig beweeglijk. De percussietoon is iets hypersonoor. Het expirium boven de toppen is wat verlengd. Aan den onderrand is het ademgeruisch wat zwak en zijn enkele crepiteerende rhonchi te hooren.

Hart. Bij percussie wordt de relatieve demping gevonden: bovengrens: 4e rib; rechts: iets rechts van den rechter sternaalrand;

links: even links van de mamillairlijn.

De absolute demping ligt $1\frac{1}{2}$ c.m. binnen de relatieve. Bij auscultatie blijkt: er is een klappende 2e pulmonaaltoneel. Ook de 2e aortatoneel is iets klappend. Aan de punt is een systolische soufflé te hooren, welke sterker wordt bij in-spanning.

Buik en genitaliën toonen geen afwijkingen.

Extremiteten. De voeten zijn sterk cyanotisch. Er is oedeem aan de beenen.

Urine. Albumen: positief; nuclealbumen: spoor; glucose: negatief; urobiline vrij sterk positief; in het sediment geen afwijkingen.

Röntgenphoto van de borstkas. Het hart is iets naar rechts vergroot. Ook het linker atrium is wat uitgezet. De teekening der longvelden wijst op stuwingslongen.

Nosocomium. Patiënt krijgt een dieet en toediening van digitalis. Hij gaat goed vooruit en wordt 23 November in vrij goeden toestand ontslagen.

Op 10 Juni 1924 volgde de tweede opname, omdat patiënt, hoewel hij thuis veel rustte, toch spoedig weer benauwd werd. Ook nu was hij duidelijk cyanotisch, doch niet dyspnoeisch. Cor vergroot naar links en rechts. Ondanks de therapie bleef de toestand nu vrijwel onveranderd. Patiënt was kortademig bij de geringste inspanning en was veel benauwder dan tijdens zijn eerste verblijf in de kliniek. 31 October werd hij op eigen verzoek ontslagen.

Op 12 Januari 1925 werd hij voor de derde maal opgenomen. Hij was sterk cyanotisch en dyspnoeisch. De polsfrequentie, welke bij de tweede opname 54 p.m. bedroeg, was 104. De toestand ging nu snel achteruit en 29 Januari 1925 is patiënt overleden onder verschijnselen van decompensatio cordis en glottisoedeem. De klinische diagnose werd gesteld: mitralis-insufficiëntie met decompensatio cordis.

Pathologisch anatomisch onderzoek. Aan het verslag der obductie (S. 197) is het volgende ontleend. De huid van het gezicht, van de hals, in de flanken en op den rug is blauwpaars verkleurd. Het rechter been ligt in abductie en buitenwaartsche rotatie; het is veel dikker dan het linker en oedemateus. De ribbebogen zijn rechts en links ingetrokken. De borstkas is in het bovenste deel plat, de schouders staan ver naar voren. De nagels aan de vingers zijn sterk cyanotisch. Er zijn geen pathologische klierzwellingen. In het midden van de thorax, achter, steken de ribben sterk uit; aan den tegenovergestelden kant zijn ze sterk afgeplat. Er is geen kyphose, wel een geringe scoliose naar rechts in het thoracale deel van de wervelkolom.

Het buikvlies is glad en glanzend. Op den voorkant van de lever bevindt zich een fibrineus beslag; hier en daar zijn ook fibrinedraadjes op de dunne darm-lissen. De appendix is gaaf. In het mesenterium bevinden zich erwtgrootte lymphklieren. De koepel van het middelfrif reikt rechts tot aan den onderrand van de 5e rib, links tot de 5e intercostaalruimte. De lever steekt ruim drie vingerbreed onder den ribbeoog uit. In de buikholte bevinden zich ongeveer 300 c.m.³ grijsroodbruin troebel vocht.

De linker long is, behalve aan den top, geheel met den borstwand vergroeid; de rechter eveneens. Beide longen raken elkaar in de mediaanlijn. Het hartzakje is dus bijna geheel door longweefsel bedekt.

H a r t. De rechter voorkamer is sterk met bloed gevuld, de grens van rechter boezem en rechter kamer ligt in de mediaanlijn. De geheele voorzijde van het hart wordt gevormd door de hypertrophische rechter kamer. Het hart is vrij goed gecontraheerd. In het hartzakje bevinden zich enkele eetlepels troebel vocht. Het pericard is glad en glanzend. De linker ventrikel is klein en ligt geheel achter de rechter; het hart lijkt wat gedraaid. De hartkleppen toonen geen afwijkingen. Ook aan de hartspeer worden geen ziekelijke veranderingen gevonden. De slokdarm geeft geen aanleiding tot opmerkingen. De plica aryepiglottica is links wat dikker dan rechts. De stembanden zijn gaaf.

L o n g e n. Aan den hilus van beide longen bevinden zich gezwollen lymphklieren. Er zijn geen thrombi in de arteria pulmonalis. Er bestaat géén sclerose van de groote vaten. De bronchiën bevatten wat grijs, troebel, slijmig vocht. Ze zijn wijder dan normaal en gemakkelijk tot onder de pleura open te knippen. Deze verwijding is diffuus. Aan het longoppervlak zijn de longblaasjes meer dan normaal groot. Deze vergroting is in de toppen zóó sterk, dat ruim erwtgrootte

blaasjes zijn ontstaan. De longen zijn goed luchthoudend. Op de sneevlakte is het longweefsel rood, met hier en daar een bruine bijtint. In de onderkwabben zijn enkele bloedingen. Overal komt uit het longweefsel bij druk helder schuimend vocht te voorschijn.

Milt. Het orgaan is vast, blauwrood aan de oppervlakte. De sneevlakte heeft dezelfde kleur. Er is geen weefsel met het mes af te strijken.

Lever. De oppervlakte is vlekkelig bruin. De randen zijn stomp. De sneevlakte toont stuwingssteekening. De consistentie is week. Vele plaatsen toonen een zoogenaamde omgekeerde stuwingssteekening. De galwegen zijn doorankelijk.

Nieren. De kapsels laten gemakkelijk los. De sneevlakte is blauwrood; het merg donkerder van kleur dan de schors. Deze laatste is vrij breed; ze promineert niet boven de oppervlakte. Nierbekkens en ureteren, blaas en genitaliën toonen geen afwijkingen. Ook de bijnieren en de alvleeschklier zijn gaaf.

In de rechter vena femoralis bevindt zich een thrombus.

De aorta toont geen sclerotische veranderingen. De wervelkolom is in het thoracale deel een weinig naar rechts afgeweken. Aan de ribben geen teekenen van rachitis.

Histologisch onderzoek: In de groote takken van de arteria pulmonalis vinden we de intima soms diffuus, soms plaatselijk verdikt. De afmetingen der intima zijn een enkele maal gelijk aan die van de media. Deze intimawoekeringen bestaan uit fijne, collagene, maar vooral ook uit elastische vezeltjes. Deze laatste zijn duidelijk dunner dan die, welke zich in de media bevinden. Een duidelijke lamina elastica interna ontbreekt. De grens tusschen media en intima is dan ook soms niet scherp. Tusschen de elastische en collagenie vezels ziet men hier en daar spoelvormige elementen, welke zich kleuren als de gladde spiercellen van de media. In de diepste intimalagen is een min of meer uitgebreide vettige degeneratie te zien, soms reeds met de gewone haematoxyline-eosine-kleuring. Bij de kleuring met Sudan III is dit vooral duidelijk. Een groot deel van het vet is dubbelbrekend. Verkalking wordt nergens waargenomen. De media is tamelijk dun, maar geeft overigens geen aanleiding tot opmerkingen. De adventitia toont soms wat hyaline degeneratie.

In de middelgroote arterietakken zijn de veranderingen veel sterker. De dikte van de intima overtreft hier soms die van de media aanzienlijk. Ook hier vinden we in de verdikte intima spiercelachtige elementen, gelegen tusschen dunne, collagene en elastische vezels. Deze laatste worden op een enkele plaats duidelijk afgesplitst van de lamina elastica interna, welke hier vrij duidelijk is. In de diepste intimalagen vinden we eveneens uitgebreide vettige degeneratie, zoowel van de cellen, als van de grondsubstantie en een enkele maal van de elastische lamellen. Ook in de media is met Sudan III kleuring soms duidelijk vet aan te toonen in de binnenste lagen, veelal in fijne druppeltjes. Voorts worden in de intima enkele mononucleaire leucocyten aangetroffen. De media toont behalve de genoemde vettige degeneratie geen afwijkingen; deze is alleen ter plaatse van de grootste „plaques” soms wat smaller dan gewoonlijk.

De kleine en kleinste arterietakjes hebben somtijds een

wat verdikte wand, waarin zich dan hyaline degeneratie bevindt, voornamelijk in de media. De intima is hier en daar soms wat gewoekerd, waardoor het lumen min of meer vernauwd lijkt. We zien dan, dat het elastische weefsel meer dan het collagene is toegenomen. Er is geen spoor van endarteriitis. In enkele intimaverdikkingen bevinden zich slechts weinig elastische elementen en heeft het collagene weefsel de overhand. Sommige arteriolen zijn gethromboseerd.

De capillairen toonen over het algemeen weinig of geen afwijkingen. Soms is er een geringe verdikking van de basaalmembraan, maar het overgrootste deel ziet er normaal uit.

De tusschenschotten in de longen zijn soms wat verdikt en toonen dan een toeneming van het collagene en elastische weefsel. In de alveolen bevindt zich af en toe wat sereus vocht, met enkele polynucleaire leucocyten, benevens enkele groote, met pigment beladen cellen. De bronchien toonen een lichte ontsteking. De arteriae bronchiales zijn niet zelden duidelijk sclerotisch. De intima is gewoekerd. Vooral het elastische weefsel is toegenomen; het lumen is vaak duidelijk vernauwd.

Het linker hart toont vrijwel normaal gebouwde spiervezels, terwijl die van het rechter duidelijk hypertrophisch zijn. Behalve geringe stuwing toonen de overige organen geen belangrijke ziekelijke veranderingen.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een man van 22 jaar, die reeds van af zijn prille jeugd lasten had van kortademigheid en benauwdheid. Hij werd op 20-jarigen leeftijd voor het eerst in de kliniek opgenomen; later nog tweemaal. Men vond sterke cyanose, dilatatio cordis en lage stand van het middellrif. Op grond van het physische onderzoek werd de diagnose gesteld: asthma, bronchitis en dilatatio cordis. Voorts was er een eigenaardige *thoraxdeformiteit*.

Bij de obductie werd aan het hart een sterke hypertrophie van den rechter ventrikel gevonden. De arteria pulmonalis, die macroscopisch weinig of geen afwijkingen toonde, bleek bij microscopisch onderzoek licht sclerotisch te zijn. Voorts waren ook enkele arteriolen sclerotisch veranderd.

Tot de zoogenaamde primaire pulmonalissclerose mogen we dit geval zeker niet zonder meer rekenen. Er bestond namelijk duidelijk emphyseem met diffuse bronchiëctasieën, terwijl tevens beiderzijds uitgebreide adhaesies van de longen met den thoraxwand te vinden waren. Al deze factoren tezamen zouden hier als oorzaak voor de hartshypertrophie wel in aanmerking kunnen komen. Deze hypertrophie van het rechter hart kan zeer zeker niet verklaard worden door een belemmering van de periphere stroombaan in de kleine circulatie; daarvoor waren er te veel onveranderde kleine vaatjes.

Alles tezamen is dit dus een geval, dat niet met zekerheid tot de zoogenaamde „primaire pulmonalissclerose” mag worden gerekend.

ZESDE GEVAL.

Anamnese. Patiënt J. H., een 39-jarige man, is slechts twee dagen in de afdeeling voor inwendige geneeskunde (Prof. Dr. L. Polak Daniels) van het Academisch Ziekenhuis opgenomen geweest, zoodat ons maar weinig klinische gegevens ten dienste staan. Reeds geruimen tijd had de man longklachten, welke de laatste drie weken zeer verergerd waren.

Status praesens. Bij onderzoek vond men het volgende. Er is sterke cyanose aan gelaat, kin, ooren en neus; minder sterk aan handen, voeten en knieën. Aan beenen en rug bestaan duidelijke oedemen. Patiënt is dyspnoeisch, maar deze dyspnoe is in verhouding veel minder sterk dan de cyanose. Er zijn trommelstokvingers.

De pols is nauwelijks voelbaar.

Het hart is naar rechts vergroot. Aan de punt is een systolische soufflé te hooren en galoprythme. De longen toonen links achter een verkorte percussietoon.

Aan de geheele rechter zijde, zoowel voor als achter, is bij auscultatie pleurisch wrijven te hooren. Ook zijn er rhonchi. De stemfremitus is niet verstrekt.

De diagnose luidde: oude, niet goed geresorbeerde pneumonie, die chronische longstuwing heeft gegeven? Gedilateerd rechter hart. Rechtszijdige pleuritis. De zeer donkere cyanose doet aan „pulmonalissclerose” denken.

Patiënt overleed twee dagen na opname en bij de obductie (S. 3060), welke 8 uren na den dood plaats vond, werd het volgende gevonden:

Pathologisch anatomisch onderzoek. Aan het sectieverslag is het volgende ontleend. Het is het lijk van een tamelijk mageren man, die er voor zijn leeftijd oud uitziet. Er is matige lijkstijfheid; veel lijkvlekken aan de laagst gelegen deelen. Het gelaat is sterk cyanotisch; handen en voeten minder sterk. Er zijn vrij duidelijke trommelstokvingers. Aan beide beenen matig sterke oedemen, evenals aan rug en scrotum. Het onderhuidsche vet is weinig ontwikkeld. De thoraxvorm is zeer eigenaardig. Het borstbeen steekt ver naar voren, vooral het bovenste gedeelte. Ter hoogte van de 7e en 8e rib is de thorax zijdelings en van voren ingetrokken, terwijl het onderste gedeelte sterk verwijd is. Deze vorm lijkt sterk op de zoogenaamde *bronchiolitische thorax*. Blijkbaar heeft er een neiging tot verwijding van de thorax bestaan, waaraan alléén het gedeelte, dat onder de sternum-aanhechting is gelegen, kon toegeven.

Bij openen van de buikholte blijkt het volgende. Het diaphragma staat laag, beiderzijds tot de 5e intercostaalruimte. De voorste leverrand is zeer stomp. De lever is klein en hobbelig en reikt in de mediaanlijn ongeveer 10 c.m. onder het corpus sterni. De milt is niet zichtbaar. Het omentum is matig vetrijk. Maag en darmen zijn gecontraheerd. Het buikvlies is glad en glanzend. In het mesenterium bevinden zich geen gezwollen klieren. De blaas is weinig gevuld. De buikholte bevat ruim 1 L. troebel vocht, waarin geen fibrine. De appendix is aan den top met den buikwand vergroeid.

Het kraakbeen van alle ribben is verbeend, zoodat hiervoor de beentang noodig is. Het voorste mediastinum bevat vrij veel vet. De linker long reikt tot ongeveer twee vingerbreed rechts van de mediaanlijn, althans met den bovenkwab, die opvallend sterk emphysemateus is. Een gedeelte van de linker

long is met den voorsten borstwand vergroeid. Aan den rechter kant bestaan geen vergroeiingen. De linker pleuraholte bevat 700 c.m.³ bloederig gekleurd vocht. Ook de rechter long is sterk met den borstwand vergroeid en verkleefd. Hier bevindt zich geen vocht in de pleuraholte.

Het hartezakje is sterk uitgezet en bevat 300 c.m.³ helder geel vocht. De binnenvlakte is glad en gaaf. Het hart is niet van plaats veranderd, maar, ten gevolge van de sterke dilatatie naar rechts, en ten gevolge van de bedekking door de linker long, moet het den clinicus toegeschenen hebben, alsof het hart naar rechts was verplaatst.

Het h a r t weegt 370 gram. In situ is alleen de rechter helft zichtbaar; men moet het hart sterk luxeren, om den linker ventrikel te zien te krijgen. Het is veel grooter dan de vuist. De rechter helft is sterk gedilateerd en tevens hypertrophisch. De punt is stomp en wordt voor drie vierde gedeelte door den rechter ventrikel gevormd. De consistentie is beiderzijds vrij slap. Het epicard is gaaf en matig vetrijk. Het hart is gevuld met veel witgele stolsels en wat vloeibaar bloed. Ook de harttoeren bevatten stolsels. Het ostium mitrale is voor bijna drie, het tricuspidale voor ruim drie vingers doorgankelijk. Bij de waterproef zijn de pulmonaliskleppen sufficient, die van de aorta echter niet geheel. Het endocard is gaaf en nergens verdikt. De kleppen zijn alle gaaf en soepel, behoudens geringe sclerotische verdikkingen van de mitralis en de tricuspidalis. De aorta meet boven de kleppen 5,8 c.m., de arteria pulmonalis 8,2 c.m. Beiderzijds bestaat een sterke dilatatie. Links meet de spierwand 0,5 tot 0,8 c.m., rechts 0,4 tot 0,5 c.m. Het myocard is links donker roodbruin, rechts bleekbruin gekleurd. Er zijn geen bindweefselhaardjes in de hartspier. De dilatatie is rechts wel buitengewoon sterk, vooral van het atrium. Het foramen ovale is gesloten. Aan de halsorganen worden geen afwijkingen gevonden. De glandula thyreoidea is klein. De aorta is zeer elastisch en toont slechts enkele intimaverdikkingen.

L o n g e n. De linker long is iets kleiner dan normaal. Het luchtgehalte is in de laterale deelen volkomen verdwenen. Meer naar voren en mediaal bestaat sterk bulleus emphyseem. Dit heeft waarlijk een buitengewoon graad bereikt. Op de sneevlakte is het laterale gedeelte van den onderkwab veranderd in een bindweefselmassa, die het grootste deel van dezen kwab inneemt; de bronchiën en vaten loopen hier echter nog doorheen. Ware dit niet het geval, dan zou men kunnen meenen met een 5 c.m. dikke „Schwarte” te doen te hebben. Zelfs met het mes komt men slechts met moeite door deze dikke leerachtige massa heen. Opvallend is in deze linker long, dat er zich een pinkdikke thrombus bevindt in den hoofdtak van de arteria pulmonalis. Men zou zich kunnen voorstellen, dat hier een pneumonie, met slechte resorptie, heeft bestaan, waardoor het tot een carnificatie is gekomen. Dit zou dan geschied moeten zijn onder invloed van de reeds bestaande pulmonalissclerose, die in deze long, maar vooral in de rechter, heel duidelijk is. Uit het feit, dat de aorta nauwer is dan normaal, mag men misschien afleiden, dat het proces niet in omgekeerden zin verlopen is. Met andere woorden, het is niet zeer waarschijnlijk, dat de carnificatie via verhoogden bloeddruk tot hypertrophie van het rechter hart en pulmonalissclerose zou hebben geleid. De thrombose ziet er vrij versch uit en is dus zeker van secundaire aard. De rechter long is bedekt met verscheurde bindweefsel-

flarden. Het luchtgehalte is overal matig. Op doorsnede ziet men een gladde sneevlakke. Er is een weinig oedeem. Ook hier zijn de artieren wijder dan normaal, terwijl de intima sterk vervette, doch niet verkalkte plekken toont. Opvallend is het groote aantal openstaande arteriën. De bronchiën hebben een normaal slijmvlies en bevatten wat slijm. De hilusklieren toonen geen afwijkingen.

De milt weegt 250 gram. De consistentie is zeer vast. De kapsel is grijsblauw. De sneevlakke puilt niet uit; de follikels en trabekels zijn goed te zien. De pulpa is donkerrood; er is niets van af te strijken.

De nieren wegen te zamen 300 gram. De fibreuze kapsels laten gemakkelijk los. Het oppervlak is glad, donkerpaars van kleur, met duidelijke vaatinjectie. Op doorsnede blijkt de verhouding tusschen schors en merg normaal te zijn. De nierbekkens zijn gaaf. De bijnieren zijn normaal van vorm en grootte, de schors is smal en lichtgeel van kleur. Het merg is zeer week.

Maag en darmen toonen geen afwijkingen.

De lever is wat kleiner dan normaal; ze weegt 1220 gram. Het oppervlak is fijn-hobbelig, paarsblauw van kleur. De consistentie is vaster dan normaal. Op doorsnede zien we het beeld van de nootmuskaatlever. Alvleeschklier en galblaas geven geen aanleiding tot opmerkingen. De aorta abdominalis is fraai elastisch en toont slechts geringe intimaverdikkingen.

Histologisch onderzoek: In de groote takken van de arteria pulmonalis worden plaatselijke intimaverdikkingen gevonden van zeer wisselende afmetingen. Soms zijn ze wel tweemaal zoo dik als de media. Ze bestaan uit elastische en collagene vezeltjes, waartusschen spoelvormige cel-elementen met ronde kernen. Een duidelijke lamina elastica interna ontbreekt. Hier en daar vinden we in deze „plaques” wat plasma en enkele segmentkernige leucocyten. Reeds met haematoxyline-eosine-kleuring ziet men in de diepste lagen van de intima en mogelijk ook in de binnenste van de media groote, heldere cellen met excentrisch gelegen kernen, welke zeer sterk aan vetcellen doen denken. Met Sudan III-kleuring blijken deze inderdaad met vet gevuld te zijn. Meer naar de media toe toonen ook de elastische lamellen vettige degeneratie. Deze zien er dan uit als bestoven met fijne vetdruppeltjes. In de grondsubstantie wordt eveneens vet aangetroffen. Op een enkele plaats is deze degeneratie zóó sterk, dat men van een atheroom zou kunnen spreken. Het endotheel is volkomen gaaf.

Ook in de middelgroote arterietakken vinden we aanzienlijke intimawoekeringen, welke vrijwel gelijk zijn aan die in de groote takken. Verkalking wordt noch in de groote, noch in de middelgroote takken aangetroffen. De media toont evenmin als bij de groote arteriën eenige afwijkingen. De adventitia is hier eenigszins verdikt.

Voor de kleine en kleinste arterietakjes geldt weer hetzelfde, wat ook bij de vorige gevallen opgemerkt is, namelijk, dat de meeste weinig of geen veranderingen toonen. Slechts van enkelen is de media wat verdikt en dan soms ten deele hyaline ontaard. De intima is af en toe eveneens verdikt, zoodat dan het lumen min of meer vernauwd is. Als regel echter is dit niet het geval. Waar het wel zoo is, ziet men met elastinekleuring duidelijk een

toeneming der elastische lamellen, welke soms duidelijk afgesplitst zijn van de lamina elastica interna. Het collagene weefsel is in een dergelijke intima-verdikking weinig of niet toegenomen.

De tusschenschotten in het longweefsel zijn soms duidelijk verdikt, waarbij vooral het collagene weefsel blijkt te zijn toegenomen. Soms ziet men — trouwens ook in de media van kleine vaatjes — in de longschotten een vezelige, met haematoxyline-eosine blauw gekleurde stof, welke, evenals bij vorige gevallen, een negatieve kalkreactie geeft. De alveolen zijn soms met sereus vocht gevuld, waarin hier en daar vrij veel polynucleaire leucocyten. De pleura is plaatselijk sterk verdikt. De bronchiën toonen een weinig ontsteking van niet-specifieken aard.

De bronchiale arteriën hebben een enkele maal een wat verdikte intima, waarin vooral het elastische weefsel is toegenomen.

De spierwand van de rechter kamer toont duidelijk hypertrophische spiervezels, terwijl die van de linker vrijwel normaal zijn. In de overige organen worden, behalve geringe stuwing, geen ziekelijke veranderingen gevonden.

Samenvatting. Dit geval betreft dus een 39-jarigen man, die helaas slechts kort in de kliniek is waargenomen en bij wien de diagnose is gesteld: slecht geresorbeerde pneumonie, wellicht met pulmonalissclerose gepaard. De obductie kon dit laatste inderdaad bevestigen; bovendien werd zeer uitgebreide, dubbelzijdige, adhaesieve pleuritis gevonden en een niet goed geresorbeerde pneumonie in de linker long. De vorm van de borstkas was zeer eigenaardig.

Of we hier nu echter dit geval tot de primaire pulmonalissclerose zouden mogen rekenen, valt sterk te betwijfelen. Het bewijs hiervoor is niet met zekerheid te leveren. Wel is de aorta iets te nauw, maar dit is aan den anderen kant een symptoom, waaraan men toch ook weer niet al te veel aandacht mag schenken. Dit blijft een twijfelachtig geval, omdat men zich toch ook heel goed kan voorstellen, dat een dergelijke carnificatie, gecombineerd met tamelijk uitgebreide adhaesies tot een drukverhooging in de kleine circulatie heeft aanleiding gegeven, met pulmonalissclerose tot gevolg.

Samenvattend overzicht der waargenomen gevallen.

Overzien we nu de uitkomsten, welke het onderzoek van deze zes gevallen heeft opgeleverd, dan zijn er dus vier bij, die we zeer zeker tot de zoogenaamde primaire pulmonalissclerose mogen rekenen. Alle vier betreffen jonge mensen, waarvan de oudste slechts 36 jaar was. Het vrouwelijk geslacht is hieronder driemaal

vertegenwoordigd, tegenover één man. Uit de litteratuur blijkt echter, dat dit geenszins regel is en dat de verdeeling over de beide geslachten vrijwel gelijk is.

Gaat men de ziektegeschiedenissen van deze personen na, dan blijkt, dat de bezwaren en lasten reeds uit de prille jeugd dateeren. Dadelijk na de geboorte zijn ze eerst een tijdlang goed geweest, maar reeds op jongen leeftijd hebben ze aanvallen van benauwdheid gekregen, welke volgens de beschrijving ongeveer met asthma aanvallen overeenkomen. Naarmate de leeftijd toeneemt, worden de bezwaren steeds erger en volgt de benauwdheid reeds bij steeds geringer inspanning. Zoo luidt ongeveer bij alle vier patiënten de anamnese, zij het dan ook, dat de lasten in de prille jeugd bij patiënt No. 4 niet zoo groot zijn geweest als bij de anderen.

In de kliniek heeft men bij deze patiënten steeds duidelijke cyanose gevonden en teekenen van decompensatio cordis, in den vorm van oedeem. Trommelstokvingers zijn slechts bij het 2e geval waargenomen. In drie gevallen bestond er toeneming van het aantal erythrocyten in het bloed, terwijl bij physisch onderzoek in alle vier gevallen een lichte bronchitis is aangetroffen.

Groote overeenstemming bestaat er ook in de afwijkingen, welke bij de obducties zijn gevonden. Drie van de vier patiënten hadden een eigenaardige afwijking van de borstkas, welke in de sectieverslagen „bronchiolitische thoraxvorm” wordt genoemd. Voorts werd in drie gevallen emphysema pulmonum vastgesteld, dat echter over het algemeen weinig uitgebreid was.

Het rechter hart was in alle vier gevallen zeer sterk hypertrophisch. De groote takken van de arteria pulmonalis toonden sclerotische veranderingen. De kleinste daarentegen waren voor het grootste deel gaaf. Slechts aan enkele kleine takjes werd duidelijke arteriosclerose gevonden. Een groot aantal coupes moest men doorzoeken om hier en daar een vat aan te treffen, met duidelijk vernauwd lumen. Verder toonen niet alleen de takken der arteria pulmonalis, maar ook sommige bronchiale arteriën veranderingen, en wel een verdikking van de intima, waardoor het lumen soms aanzienlijk vernauwd is. Vooral het elastische weefsel in de intima is toegenomen. Ook Br ü n i n g heeft in zijn gevallen van pulmonalissclerose een dergelijke afwijking aan de arteriae bronchiales gevonden. Deze arteriën behooren tot de vasa publica en zouden volgens B r e n n e r de voeding van de bronchiën, de bronchioli respiratorii, de ducti alveolares en de long-

tusschenschotten verzorgen. De arteria pulmonalis zou naar de meening van denzelfden schrijver de ducti alveolares, de alveoli en zelfs de bronchioli respiratorii verzorgen. De capillairgebieden van deze twee vaatsystemen overlappen dus elkaar. Onder bepaalde omstandigheden zouden de arteriae bronchiales zelfs de respiratoire functie kunnen overnemen, bij voorbeeld bij chronische thrombose van de arteria pulmonalis of bij aangeboren stenose. De meeste onderzoekers nemen echter aan, dat er bij gewone verhoudingen geen anastomosen tusschen de twee vaatgebieden bestaan. Een verklaring voor het feit, dat hier ook de arteriae bronchiales soms een sclerose toonen, kan ik niet geven. Mogelijk heeft de geforceerde ademhaling daarbij invloed uitgeoefend. Ook in normale longen vindt men soms in de arteriae bronchiales een hyperplasie van de elastische elementen, waardoor het lumen aanzienlijk vernauwd kan zijn. Dijkstra heeft daar ook reeds op gewezen in zijn proefschrift.

Opvallend was voorts de blauwe vezelige massa, welke zeer dikwijls in de media der kleine longarteriën, of in de wanden der capillairen en der alveoli werd aangetroffen. Deze massa is met haematoxyline-eosine donkerblauw tot zwart gekleurd en doet heel sterk aan kalk denken. Zoowel de reactie met zoutzuur als die van Koss zijn echter negatief, zoodat het vermoedelijk een „pseudoverkalking” is, zooals men ook soms in de hersenarteriën kan aantreffen. Deze berust wellicht op degeneratieve veranderingen. De mogelijkheid, dat het een kunstproduct zou zijn, ontstaan door de jarenlange fixatie in formaline, lijkt niet groot, want ook in de coupes, die kort na de obductie zijn gemaakt, treft men deze afwijkingen aan. Echte verkalking wordt noch in de groote, noch in de kleine vaten waargenomen. Toch is het niet onmogelijk, dat deze er wel geweest is. Het materiaal is namelijk langen tijd in formaline bewaard en dit zwak zure fixeermiddel heeft de eigenschap om — zij het dan ook in geringe mate — kalk op te lossen.

Aan de longvenen werden, voor zoover dit aan het gefixeerde materiaal was na te gaan, geen afwijkingen aangetroffen. Wat tenslotte nog opviel, waren de groote gezwollen lymphklieren aan de longhili. Bij histologisch onderzoek bleek deze vergrooiting op een zeer sterke stuwung te berusten.

De overige twee gevallen waren zeer ingewikkeld. Het is zeer twijfelachtig, of men deze ook tot de primaire pulmonalissclerose mag rekenen. Hierop zal nog nader worden ingegaan.

HOOFDSTUK IV.

EIGEN EXPERIMENTEEL WERK.

A. Inleiding en methode van het onderzoek.

Uit de voorgaande hoofdstukken is duidelijk gebleken, dat een verhoogde bloeddruk in de kleine circulatie voor het tot stand komen van pulmonalissclerose van zeer groot belang is.

Terwijl het nu op allerlei manieren gelukt is om in de groote circulatie arteriosclerotische veranderingen te doen ontstaan, is het wel zeer merkwaardig, dat men er tot dusver nog niet in geslaagd is om deze veranderingen ook in de kleine circulatie langs proefondervindelijken weg te voorschijn te roepen. Weliswaar hebben *Stieglitz* en *Jores* een poging daartoe gedaan, maar aan hun proeven kan weinig beteekenis worden gehecht. Ook heeft men wel vastgesteld, dat de sclerotische veranderingen, welke men door toediening van cholesterine bij proefdieren kan opwekken, onder andere ook in de arteria pulmonalis voorkomen, maar deze zijn dan veel geringer van afmetingen dan bijvoorbeeld in de aorta.

Het leek mij daarom de moeite waard, op proefondervindelijke wijze pulmonalissclerose te verwekken en daarbij den invloed van bloeddrukverhooging — al of niet met hypercholesterinaemie gepaard — op de longslagaderen na te gaan. Voor de aorta is dit reeds lang geschied, onder anderen door *Anitschkow*, die hypercholesterinaemie deed samengaan met een aortaligatuur om zodoende hypertensie te verkrijgen. Het is nu echter juist een groote moeilijkheid, om den bloeddruk in de kleine circulatie te verhoogen. Wel staan ons verschillende methoden ten dienste om verhoogden bloeddruk in de groote circulatie te verwekken, doch deze zijn lang niet alle geschikt voor het gestelde doel.

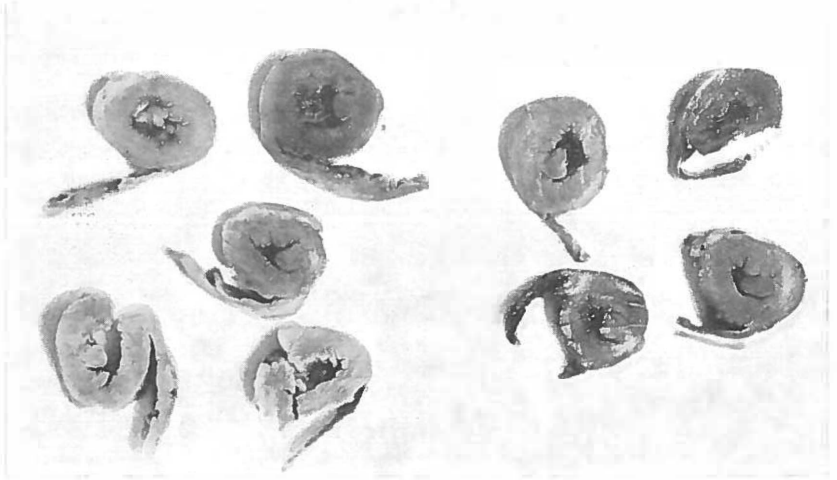
Men zou bij voorbeeld door zetmeel of iets dergelijks de kleine arteriën in de longen kunnen verstoppen om zodoende een hypertensie in de kleine circulatie te verkrijgen. *Kirch* gebruikte daarvoor metallisch kwik, dat hij intraveneus inspoot en dat in de kleine longarteriën bleef steken, met als gevolg: vermeerderde

weerstand, bloeddrukverhooging en hypertrophie van de spier der rechter kamer. Hierbij ontstonden echter tevens kleine abscesjes en ontstekingshaardjes, zoodat deze methode niet geschikt was om den invloed van een verhoogden druk op de kleinste longarteriën na te gaan. Misschien zou men ook een pneumo- of oleothorax kunnen maken om zodoende de longen te comprimeeren en dus de circulatie te bemoeilijken, maar dit levert bij proefdieren, zooals konijnen, moeilijkheden op, in verband met het uiterst dunne mediastinum. Bovendien zou een pneumothorax meerdere malen moeten worden bijgevuld, hetgeen weer een verhoogde kans op infectie met zich zou meebrengen.

Het afbinden van een der hoofdtakken van de arteria pulmonalis is technisch nogal lastig, maar bovendien schijnt na vrij korten tijd — zooals *Dirken* en *Brenner* hebben aangetoond — de druk weer tot ongeveer normale waarden te dalen. Een ander middel om den druk in de kleine circulatie te verhoogen zou kunnen zijn om door het inbrengen van kunstmatige emboli, zooals bij voorbeeld in gelatine gedrenkte wattenvezels, de takken van de arteria pulmonalis te verstoppfen.

Voor mijn eigen proeven heb ik aan paraffine de voorkeur gegeven. Dit werd in vloeibaren toestand in een oorvene ingespoten. Daarbij heb ik de paraffinesoort zóó gekozen, dat het smeltpunt (42°) boven de lichaamstemperatuur van het proefdier (konijn) lag, zoodat de paraffine in de vaten van het dier stolde. De temperatuur, waarbij de vloeibare paraffine werd ingespoten, moest verder empirisch zoo gekozen worden, dat de stolling in de arteria pulmonalis plaats vond en niet in de venen of in het rechter hart. Het spreekt vanzelf, dat dit in den beginne groote moeilijkheden heeft opgeleverd, maar tenslotte kon toch de juiste temperatuur en de noodige snelheid van inspuiten worden vastgesteld om het beoogde doel te bereiken. De van tevoren gesteriliseerde paraffine werd verwarmd tot 45° . Hiervan werd een weinig in een spuit opgezogen en als dan de heldere vloeistof iets troebel begon te worden, werd zoo snel mogelijk intraveneus ingespoten. In den beginne heb ik een mengsel van verschillende soorten paraffine gebruikt, met een lager smeltpunt (39°), doch dit bleek een smeltings-traject te zijn, dat ongeschikt was, daar een deel vloeibaar bleef.

Ook de hoeveelheid, welke nog juist kon worden ingespoten, zonder dat de dieren stierven, moest proefondervindelijk worden



Afb. 10. Een aantal harten van even oude konijnen, alle op dezelfde wijze doorgesneden. Rechts: vier harten van normale konijnen. Links: vijf harten van proefdieren, waarbij de druk in de kleine circulatie door paraffine injecties kunstmatig was verhoogd. De dikte van de rechter kamerspier is weliswaar ook nogal wisselend bij de normale dieren, maar toch zijn de afmetingen bij de vijf proefdieren over het algemeen duidelijk groter.

bepaald. Daarbij zijn helaas, eenige dieren ten offer gevallen.

Tenslotte bleek, dat 0.4 c.m.³ door de meeste dieren vrij goed werd verdragen. Na de inspuiting werden ze even dyspnoeisch, maar na een paar dagen was dit weer voorbij en trad eigenlijk alleen maar bij inspanning een dyspnoe op. Zuurstof- en koolzuurgehalte van het bloed werden door mij niet bepaald, wat achteraf wellicht te betreuren valt. Ook ware het misschien beter geweest, de arteria pulmonalis operatief bloot te leggen en in één van beide hoofdtakken te injecteeren om zodoende één long als vergelijkingsobject te kunnen gebruiken.

Bij de obductie der proefdieren bleek de paraffine zich heel vaak in enkele groote takken der longslagaderen te bevinden als tamelijk dikke cylinders met soms korte zijtakjes, min of meer afgietsels dus van het lumen der vaten. Deze plaats der verstopping nu leek me uiterst gunstig, immers, niet alleen werd op deze wijze de weerstand en dus ook de druk verhoogd, maar bleven nog een aantal groote en kleine takken geheel en al vrij. Wanneer

ik daarentegen zetmeel of kurk in plaats van paraffine gebruikt had, dan zouden vrijwel alle kleine takjes verstopt zijn geraakt.

Dat er bij de aldus met paraffine ingespoten dieren inderdaad een drukverhoging in de kleine circulatie heeft bestaan, bleek bij de obductie duidelijk door de hypertrophie van den spierwand der rechter kamer. Bij het nauwkeurig vaststellen van deze hypertrophie deed zich de moeilijkheid voor, dat ook reeds bij normale konijnen — er werden een groot aantal contrôledieren onderzocht — de dikte van den rechter ventrikelwand individueel nog al aanzienlijk kan verschillen. Vergelijkt men echter een aantal harten van normale konijnen met die van dieren, waarbij paraffine is ingespoten, dan blijkt toch wel zeer duidelijk, dat de spierwand van de rechter kamer bij de laatsten hypertrophisch is. Afbeelding 10 toont 9 konijnenharten, die alle op dezelfde manier zijn opengeknippt en op dezelfde hoogte doorgesneden. Met één oogopslag ziet men, dat de wand der rechter kamer van vier normale contrôledieren veel dunner is dan die van vijf met paraffine ingespoten proefkonijnen.

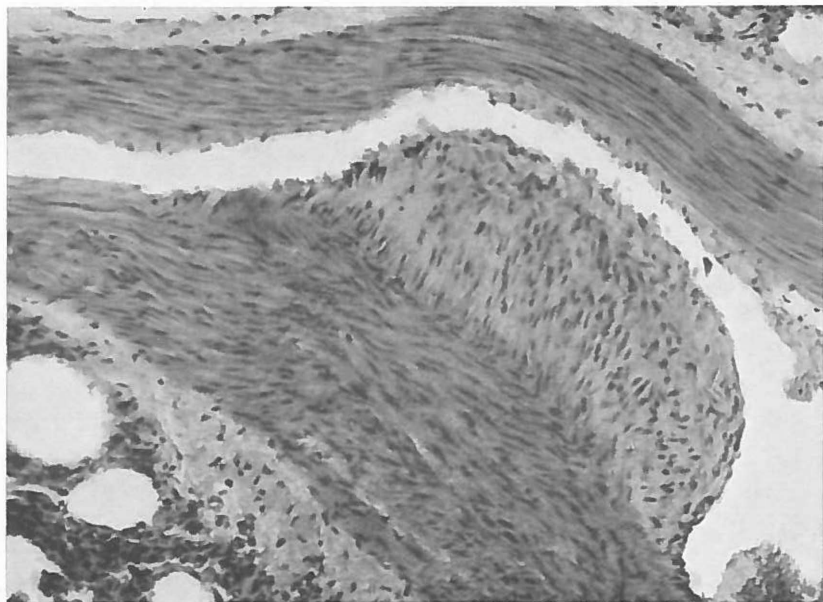
Kirch heeft bij zijn proeven om de hypertrophie van het rechter hart aan te toonen de gewichtsverhoudingen tusschen het linker en het rechter hart bepaald. Dit leek nu hier echter overbodig, daar de hypertrophie ook zonder dergelijke bepalingen reeds voldoende was aangetoond en het dus weinig zin gehad zou hebben daaraan nog een gewichtstabel toe te voegen.

Haemorrhagische infarcten heb ik geen enkelen keer waargenomen. Toch is het mogelijk, dat deze er toch wel eens geweest zijn, want de dieren bleven meestal geruimen tijd na de inspuiting leven. In sommige gebieden, behoorende tot een afgesloten arterietak, werd wel eens een bindweefselhaard aangetroffen, welke misschien uit een georganiseerd infarct was ontstaan. Vermoedelijk echter hebben de paraffineproppen de betreffende vaten nooit geheel en al afgesloten, want deze stolsels waren op dwarse doorsnede meestal niet fraai rond van vorm. Bovendien zou men zich kunnen voorstellen, dat de vaatwand, wanneer de druk een weinig verhoogd werd, een beetje uitzette, zoodat er nog wat bloed langs den paraffine-embolus kon stroomen.

Of de verhoogde weerstand — en de dientengevolge ontstane vermeerderde druk — in de kleine circulatie nu eenvoudig verklaard zou kunnen worden door de mechanische afsluiting van

enkele vaatgebieden, of dat daarbij direct of reflectoir vaatspasmen komen, welke de doorstrooming bemoeilijken, is een vraag, waarop de physiologie het antwoord zal moeten geven. Deze heeft geruimen tijd op het standpunt gestaan, dat afsluiting van een betrekkelijk klein vaatgebied geen invloed op den druk in de arteria pulmonalis heeft. *Fineberg* en *Wiggers* zijn echter den laatsten tijd tot de gevolgtrekking gekomen, dat dit wel het geval is en dat een geringe vernauwing van de longarterië wel degelijk een bloed-drukverhooging in de kleine circulatie te weeg kan brengen. Deze verhoogde druk zou noodig zijn om voldoende bloed door het kleinere stroombed te stuwen, zoodat de bloeddruk in de groote circulatie normaal kan blijven. In overeenstemming hiermede vond *Macdonald Dick* tijdens proeven met gasembolie bij honden een verhoogden druk in de arteria pulmonalis, terwijl die in de groote circulatie normaal bleef.

Van de met paraffine ingespoten dieren werd een aantal afgezonderd en elk daarvan op een verschillend tijdstip door nekslag gedood. Bij de overige werd een hypercholesterinaemie opgewekt, door het toedienen van 0.4 gram cholesterine (*Merck*) per dag, opgelost in 10 c.m.³ oleum arachidis. Welke oliesoort men als oplosmiddel gebruikt, doet weinig ter zake, want de gebruikte olie geeft op zichzelf geen vaatveranderingen, zooals door *Anitschkow* en *Versé* nauwkeurig is nagegaan. Wel schijnt er volgens *Schönheimer* met oleum arachidis een opalescentie van het serum later in te treden. Aanvankelijk heb ik ook nog geprobeerd, het cholesterine, vermengd met boter en brood, gewoon per os te geven, doch dit gelukte slechts ten deele. De dieren aten soms lang niet alle voedsel op, terwijl ze het soms ook geruimen tijd in den bek hielden, om het dan later weer naar buiten te werken. Daarom werd het cholesterine in olie opgelost en dit mengsel door een dunne sonde in de maag gespoten. Het dier kreeg een smal stukje hout — waarin in het midden een gaatje — tusschen de tanden geklemd en door deze opening werd de sonde gemakkelijk ingebracht. Hierbij kwam het echter meer-malen voor, dat de sonde in de trachea terecht kwam, zonder dat de dieren ook maar eenige reactie toonden. Daarom werd, na het inbrengen van de sonde, eerst een weinig lucht er door geblazen en met de stethoscoop op den maag van het dier gecontroleerd of alles in orde was. Vervolgens werd het mengsel van cholesterine



Afb. 11. Microphoto, bij 70-voudige lineaire vergrooting van een groote longarterie van een normaal konijn. Haematoxyline-eosine-kleuring. De intima is plaatselijk zeer sterk verdikt, terwijl de afmetingen van de media ook nogal sterk wisselen.

en olie, na tot lichaamstemperatuur of iets hooger verwarmd te zijn, ingevoerd. Daarbij was veelal nog niet alle cholesterine opgelost, doch dit is volgens *Rohrschneider* geen bezwaar, aangezien het cholesterine reeds bij 70° begint uit te kristalliseeren. Volgens denzelfden onderzoeker stijgt het cholesterinegehalte van het bloed na 20 tot 30 dagen gelijkmatig, om na ongeveer 130 dagen een maximum te bereiken. Daarna daalt deze waarde weer, ook al wordt er meer cholesterine toegediend.

Bij een aantal konijnen, die met cholesterine waren ingespoten, werd nu op deze wijze iederen dag 0,4 gram cholesterine toegediend, terwijl tevens aan eenige normale dieren dezelfde hoeveelheid werd gegeven. Over het algemeen bleef de waarde van het bloedcholesterine betrekkelijk laag ¹⁾; een 50-voudige stijging, zooals

¹⁾ Dr. Van der Zoo de Jong was zoo vriendelijk enkele cholesterinebepalingen voor mij te willen verrichten, waarvoor ik hem hier hartelijk dank zeg.

Rohrschneider en ook anderen hebben waargenomen, trad hier niet op. Bij het begin van de proeven bedroeg het cholesterinegehalte van het bloed 0,48—0,50 gram per Liter, terwijl dit na 54 en 108 dagen respectievelijk tot 5,8 en 11,5 gram per Liter was gestegen; een 10 tot 20-voudige stijging dus.

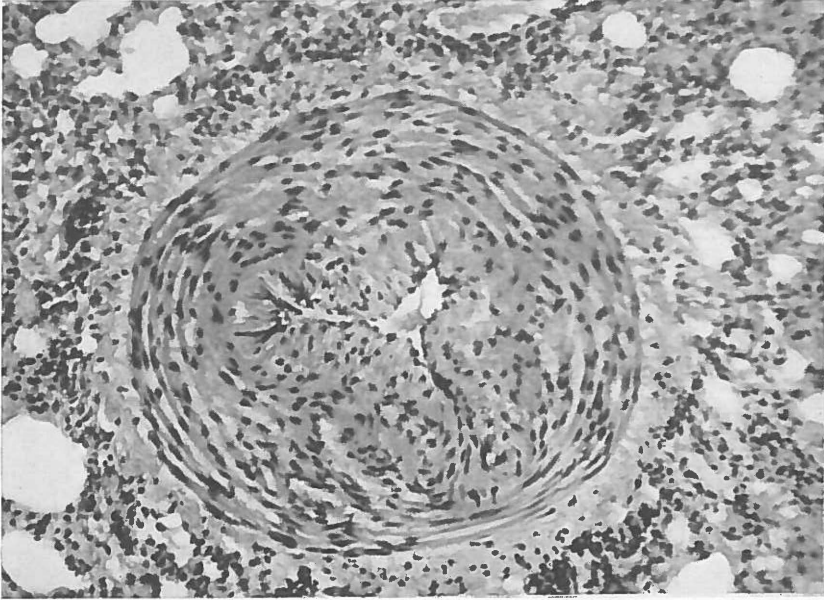
In totaal werden 42 konijnen gebruikt, alle ongeveer even zwaar en even oud. Alvorens echter de uitkomsten te bespreken, dient in het kort iets gezegd te worden over den bouw van de arteria pulmonalis bij normale konijnen, zooals die door Jores uitvoerig is beschreven. In het algemeen bezitten de slagaderen bij een konijn een intima, welke eigenlijk alleen bestaat uit een endotheellaag en een lamina elastica interna, welke zich in de buurt van vertakkingen in meerdere elastische lamellen splitst. Daartusschen liggen overlans of tangential gerangschikt spierelementen, zoodat men dit dus een elastisch-musculeuse laag kan noemen. Deze is ook in de arteria pulmonalis en haar vertakkingen plaatselijk soms zóó sterk ontwikkeld, dat het wel eens den indruk maakt van een pathologische aandoening. Zie afb. 11. Jores zou dan ook bij de duidelijkste gevallen hierin inderdaad een spontaan optredende ziekelijke verandering willen zien. Voorts is de media van de kleine longarterietakjes, zooals Jores en Jaffé hebben opgemerkt, aanzienlijk dikker dan die van overeenkomstige vaatjes in de groote circulatie. Dit alles maakt natuurlijk bij histologisch onderzoek de beoordeeling niet gemakkelijk en noopt bij het maken van gevolgtrekkingen hieruit tot voorzichtigheid. De uitkomsten bij de drie groepen van proefdieren zullen hier afzonderlijk worden vermeld.

B. Eerste proefreeks. Intraveneuse inspuiting van paraffine.

Deze groep omvat de dieren, waarbij 0,4 c.m.³ paraffine is ingespoten en welke geen cholesterine hebben gekregen. Deze dieren werden elk op een verschillend tijdstip gedood en dadelijk daarna geobduceerd. Het rechter hart en de arteria pulmonalis werden zoo ver mogelijk opgeknijpt en samen met de longen in 10 % formaline gefixeerd. Bij de zes proefdieren, behoorende tot deze groep, werd het volgende gevonden.

Proefdier no. 18.

Bij dit dier had de verhoogde druk in de kleine circulatie gedurende 2



Afb. 12. Proefdier no. 19. Microphoto, bij 150-voudige lineaire vergrooting van een der kleine longarteriën van een konijn, waarbij de druk in de kleine circulatie kunstmatig was verhoogd. Haematoxyline-eosinekleuring. Deze vaatjes toonen duidelijke veranderingen. Niet alleen de media, maar ook de intima is verdikt en het lumen vernauwd. Deze vernauwing is waarschijnlijk ten deele te wijten aan sterke contractie van de media.

maanden bestaan. De paraffine werd na den dood gemakkelijk in enkele groote arterietakken teruggevonden. Macroscopisch zijn er aan de arteria pulmonalis geen bijzonderheden op te merken. De spier van de rechter kamer is wat hypertrophisch. Het histologisch onderzoek leert het volgende: de stam en de groote takken van de arteria pulmonalis toonen verdikkingen van de intima, waarvan de afmetingen wel vrij aanzienlijk zijn, doch waarvan het moeilijk met zekerheid te zeggen is of ze buiten de physiologische grenzen vallen. Op sommige plaatsen is deze woekering van de intima tamelijk diffuus en volgens het principe van de musculo-elastische laag gebouwd. Soms zijn er echter uitsluitend elastische en collagene vezels in te vinden. De media is tamelijk dik, maar, gelet op de wisselende afmetingen hiervan bij normale dieren, is het moeilijk uit te maken, of hier inderdaad hypertrophie bestaat. Duidelijker zijn de afwijkingen aan de kleine arterietakjes. Deze hebben een sterk verdikte media, terwijl ook de intima wat gewoekerd is en vermeerdering van elastische vezels toont. In een enkel klein takje wordt beginnende hyalinisatie gevonden. De adventitia is hier en daar eveneens wat

verdikt. Aan de capillairen en aan het longweefsel zelf worden, evenals aan de bronchiën, geen afwijkingen waargenomen.

Proefdier no. 19.

Dit dier werd 7 maanden na de paraffineinspuiting gedood. Bij de sectie werden de paraffine-emboli in enkele groote takken teruggevonden. Het rechter hart is een weinig hypertrophisch. De wand der arteria pulmonalis lijkt wat dikker dan normaal, maar overigens worden macroscopisch geen afwijkingen gevonden. Bij histologisch onderzoek ziet men, dat de media van de groote takken der arteria pulmonalis tamelijk sterk ontwikkeld is — mogelijk iets te sterk — evenals de intima, waarin een geringe toeneming van de elastische vezels valt waar te nemen. Het zijn echter vooral de kleine en kleinste arterietakjes, welke veranderingen toonen in de vorm van een vrij aanzienlijke verdikking van de media, terwijl ook de intima wat gewoekerd is. Zie afb. 12. De adventitia van enkele vaatjes is eveneens duidelijk verdikt en hyaline gedegenereerd. Aan de capillairen, het longweefsel en de bronchiën vinden we weinig afwijkingen. Soms vindt men in de alveolen groote ronde cellen, welke eenigszins aan „Herzfehlerzellen” doen denken.

Proefdier no. 31.

Dit konijn werd 4 maanden na de paraffineinspuiting gedood. Bij obductie werd in een enkele groote tak van de arteria pulmonalis een embolus gevonden, maar er zat ook paraffine in een van de halsvenen. Blijkbaar is een deel dus reeds in de halsvenen gestold, maar de rest toch nog wel in de arteria pulmonalis terecht gekomen. Er is een geringe hypertrophie van de rechter kamer. Macroscopisch worden aan de vaten geen afwijkingen gevonden. Bij histologisch onderzoek blijken de stam en de groote takken van de longslagader geen veranderingen te toonen. Wel is de intima plaatselijk vrij sterk verdikt, doch deze woekeringen zijn nog niet pathologisch te noemen. Wat de kleine en kleinste arterietakjes betreft, deze hebben een dikke media, doch, of de afmetingen buiten de physiologische grenzen vallen, is moeilijk te beoordeelen. Van een enkel vat mag men dit toch wel met zekerheid zeggen. Het longweefsel en de bronchiën bieden een normaal beeld; ook de capillairen toonen geen afwijkingen.

Proefdier no. 32.

Dit konijn werd 4 maanden na de inspuiting met paraffine gedood. In enkele kleine takken van de arteria pulmonalis werden paraffineemboli teruggevonden. Er is geen spoor van rechtszijdige hartshypertrophie. De longslagader en haar vertakkingen toonen geen macroscopische afwijkingen. Bij histologisch onderzoek worden noch aan de groote, noch aan de kleine arterietakken duidelijke afwijkingen gevonden. Sommige kleine arteriën hebben wellicht een iets te dikke wand, doch met zekerheid valt dit niet te zeggen.

Proefdier no. 36.

Bij dit konijn heeft de drukverhooging in de kleine circulatie 6 maanden bestaan. Bij de sectie valt dadelijk een duidelijke hypertrophie van de rechter kamer op. Aan den stam en groote takken van de arteria pulmonalis

zijn macroscopisch geen afwijkingen te ontdekken. Ook bij histologisch onderzoek blijken ze vrijwel normaal te zijn. Wel is de media fors ontwikkeld, evenwel toch niet van dien aard, dat men van hypertrophie mag spreken. Veel duidelijker zijn de afwijkingen aan de kleine arterietakjes. Deze hebben veelal een zeer dikke media, terwijl ook de intima eenigszins gewoekerd is en toeneming der elastische elementen toont. De krachtige media heeft zich sterk gecontraheerd, zoodat het lumen in de coupes zeer nauw en soms bijna niet te zien is. De adventitia is niet zelden verdikt en hyaline gedegeneerd.

Proefdier no. 23.

Dit konijn werd 2½ maand na de inspuiting met paraffine gedood. De paraffine-emboli werden bij de sectie in enkele kleine takjes teruggevonden. De spier van de rechter kamer is niet duidelijk hypertrophisch. De arteria pulmonalis toont macroscopisch geen afwijkingen. Bij histologisch onderzoek worden voornamelijk in de kleine arterietakjes veranderingen aangetroffen en wel een verdikte wand. Vooral de adventitia is te dik en bestaat uit bindweefsel dat grootendeels hyaline gedegeneerd is. Ontsteking wordt nergens — evenmin als in de vorige gevallen — aangetroffen. De capillairen zijn wijd en met bloed gevuld. Het bronchiale slijmvlies is soms gedeeltelijk afgestooten.

Vatten we de uitkomsten van de eerste proefreeks tezamen, dan kunnen we dus zeggen, dat het inspuiten van paraffine — althans bij een deel der proefdieren — op wel bevredigende wijze tot het gewenschte doel heeft geleid. Door het kunstmatig uitschakelen van een aantal longslagadertakken werd vermeerderde weerstand bereikt, gevolgd door verhoogden bloeddruk in de kleine circulatie en hypertrophie van het rechter hart. Of deze paraffine-emboli nu louter door hun mechanische afsluiting tot deze uitkomst hebben geleid, dan wel direct of reflectoir aanleiding hebben gegeven tot het ontstaan van vaatspasmen, wil ik hier in het midden laten. Hoofdzaak is dat er — gezien de hypertrophie van de rechter kamer — wel degelijk vermeerderde weerstand, dus ook verhoogde bloeddruk in de kleine circulatie heeft bestaan.

Verder wil ik eveneens in het midden laten of de drukverhoging van langen duur is geweest. Op grond van het onder anderen door Dirken vastgestelde feit, dat de druk zich na onderbinding van een hoofdtak van de arteria pulmonalis spoedig weer herstelt, zou men geneigd zijn om aan te nemen, dat de druk ook bij deze proefdieren wel weer na korten of langen tijd tot normale waarde zal terugkeeren. Dank zij de welwillendheid van Prof. Dr. S. de Boer heb ik in het Pharmacologisch Laboratorium bij enkele dieren van de eerste groep den druk in de arteria pulmonalis

kunnen meten. Ik vond daarbij waarden, die in vergelijking met die bij contrôledieren wel eenigszins aan den hoogen kant, maar toch niet duidelijk té hoog waren. Ik heb dit echter slechts bij enkele dieren gedaan, zoodat hierover niets met zekerheid gezegd kan worden. Hoe dit ook zij, toch is het wel zeker, dat de verhoogde druk in een aantal gevallen aanleiding heeft gegeven tot zeer duidelijke vaatveranderingen, welke voornamelijk bestonden uit hypertrophie van de media, gepaard gaande met verdikking van de intima en van de adventitia. Hyaline degeneratie werd slechts in geringe mate in enkele kleine vaatjes waargenomen. Wellicht was daarvoor de drukverhooging te gering of de duur der inwerking te kort.

Wat de g r o o t e t a k k e n betreft, hiervan kan men weinig met zekerheid zeggen. De media leek soms wat hypertrophisch, maar ook bij normale dieren kunnen de afmetingen hiervan nogal wisselen. In enkele gevallen bestond er een diffuse verdikking van de intima, terwijl de locale woekeringen soms vrij sterk waren. Ik heb bij een vrij groot aantal contrôledieren de dikte van de media gemeten en deze vergeleken met die van de proefdieren. Duidelijke verschillen traden daarbij niet aan het licht, tenminste niet dusdanig, dat men van hypertrophie zou kunnen spreken. Geheel anders viel die vergelijking uit bij de k l e i n e a r t e r i ë n. Deze hebben bij de proefdieren een duidelijk te dikke media en intima. Ook bij de contrôledieren zijn wel kleine takjes van de longarterie te vinden, met dikke media en met woekeringen van de intima, maar zelfs de ernstigste hiervan onderscheiden zich toch nog duidelijk van de afwijkingen, zooals deze bij de met paraffine behandelde dieren gevonden worden. Daaraan is geen twijfel mogelijk.

Men vindt bij de met paraffine ingespoten konijnen ook nog wel volkomen normale arterietakjes. Blijkbaar hebben deze bij een verstopt vat behoord en dus geen enkele reden gehad om veranderingen te toonen. Bovendien hebben niet alle met paraffine behandelde konijnen de bovenbeschreven afwijkingen te zien gegeven. Men moet echter niet uit het oog verliezen, dat het uitermate moeilijk is om de paraffine juist in de groote takken te doen stollen. Niet zelden gebeurt dit te laat, of wordt de gestolde massa in een halsvene aangetroffen. Neemt men dit alles in aanmerking, dan is het wel verklaarbaar, dat deze proeven in sommige gevallen tot negatieve uitkomst hebben geleid.

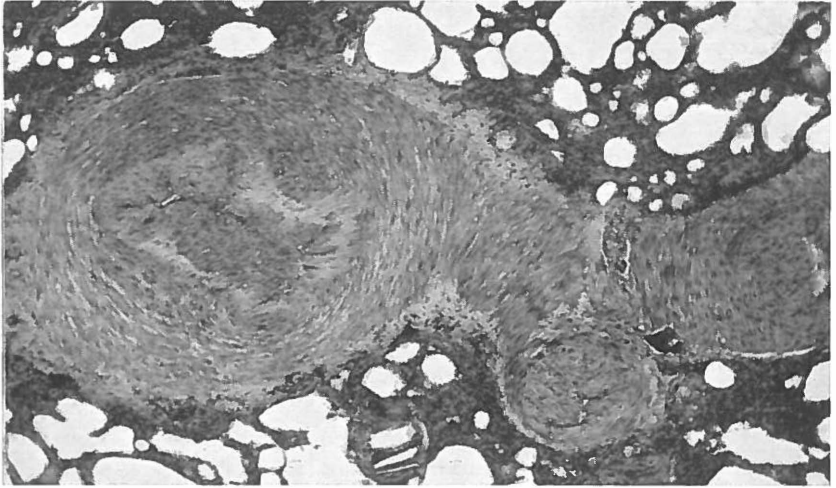
Nog een ander punt, dat onder oogen dient te worden gezien, is de vraag, hoe de vaatwand op de ingespoten paraffine reageert. Om hierop een antwoord te kunnen geven werd een aantal vaten, waarin bij de obductie paraffine werd aangetroffen, uitgenomen en histologisch onderzocht. Daarbij bleek, dat het lumen van het vat heel vaak niet volkomen was afgesloten, doch slechts ten deele. Deze plaatselijke vernauwing had dan blijkbaar tot thrombose aanleiding gegeven, welke later niet zelden georganiseerd of gecanaliseerd werd teruggevonden. Verder heb ik den indruk gekregen, dat er soms ook een deel van de paraffine geresorbeerd wordt of dat er enkele vaatjes in woekeren, welke de doorgankelijkheid min of meer kunnen herstellen. De wand der groote takken toonde meestal weinig reactie. Wanneer de paraffine echter in kleine takjes was terecht gekomen, zag men hier en daar soms een duidelijke reactie in den vorm van endotheelwoekeringen, waartusschen vaak leucocyten — onder andere veel eosinophile — werden aangetroffen. Met elastine-kleuring bleek er geen spoor elastisch weefsel in voor te komen. Deze afwijkingen aan de kleine arteriën, die men endarteriitis obliterans zou kunnen noemen, verschillen dus wel heel sterk van diegene, welke boven beschreven zijn.

C. Tweede proefreeks. Behalve intraveneuse inspuiting van paraffine, tevens toediening van cholesterine.

Deze groep omvat de konijnen, waarbij proefondervindelijke drukverhooging in de kleine circulatie gepaard werd met hypercholesterinaemie. Het doel dezer proeven was, antwoord te verkrijgen op de vraag of — evenals dat in de aorta het geval is — ook in de arteria pulmonalis de lipoidinfiltratie in den wand door verhooging van den bloeddruk wordt bevorderd. Daar de techniek van de cholesterinetoediening reeds beschreven is, kan hier volstaan worden met de mededeeling, dat de dieren iederen dag, behalve 's Zondags, 0,4 gram cholesterine kregen, opgelost in 10 c.m.³ oleum arachidis. Ze werden elk op een verschillend tijdstip gedood. Er is bij geen van deze dieren duidelijke opalescentie van het serum waargenomen.

Proefdier no. 4.

Dit konijn werd 8 maanden na de inspuiting met paraffine gedood, nadat het gedurende 108 dagen cholesterine had gekregen. Bij de sectie werden de



Afb. 13. Proefdier no. 4. Microphoto, bij 70-voudige lineaire verspiering, van kleine longarteriën van een konijn, waarbij kunstmatig verhoogde druk in de kleine circulatie gecombineerd werd met hypercholesterinaemie. Haematoxyline-eosine-kleuring. De intima is duidelijk gewoekerd, maar ook de media en de adventitia zijn verdikt.

paraffine-emboli in enkele middelgrote arterietakken teruggevonden. De spierwand van de rechter kamer was niet duidelijk hypertrophisch. De arteria pulmonalis toonde enkele duidelijke intimawoekeringen, vooral in de buurt der splitsingsplaatsen. Deze woekeringen waren soms langgerekt, dan weer grillig van vorm en wisselden vrij sterk in grootte. In de grote takken hadden ze ongeveer de grootte van een speldeknop, in den stam waren het uitgebreide plaques ter grootte van een halve cent. Deze verdikkingen van de intima waren wit van kleur en puilden iets in het lumen uit. Maar ook in den boog der aorta vonden we duidelijk dergelijke veranderingen. Eveneens in de aorta thoracica zagen we dergelijke intimawoekeringen, veelal distaal van de oorsprongsplaatsen der intercostale arteriën gezeteld en meestal een V-vorm toonend, met den punt distaalwaarts gericht. Ook op andere plaatsen in de aorta werden kleine, licht verheven intimawoekeringen — ovaal of langgerekt van vorm — aangetroffen, zoo bij voorbeeld op de splitsingsplaats in de beide arteriae femorales.

In tegenstelling met de uitkomsten van andere onderzoekers, waren de verdikkingen van de intima hier wit van kleur en niet geel of lichtgeel, zooals men meestal in de litteratuur vindt aangegeven. Ook bij de overige proefdieren werd geen gele kleur waargenomen, noch in de aorta, noch in de arteria pulmonalis. Een verklaring voor dit feit heb ik niet kunnen vinden. Mogelijk hebben anderen minder zuiver cholestherine gebruikt, of misschien moet dit kleurverschil worden toegeschreven aan de gebruikte soort olie. Dit laatste is

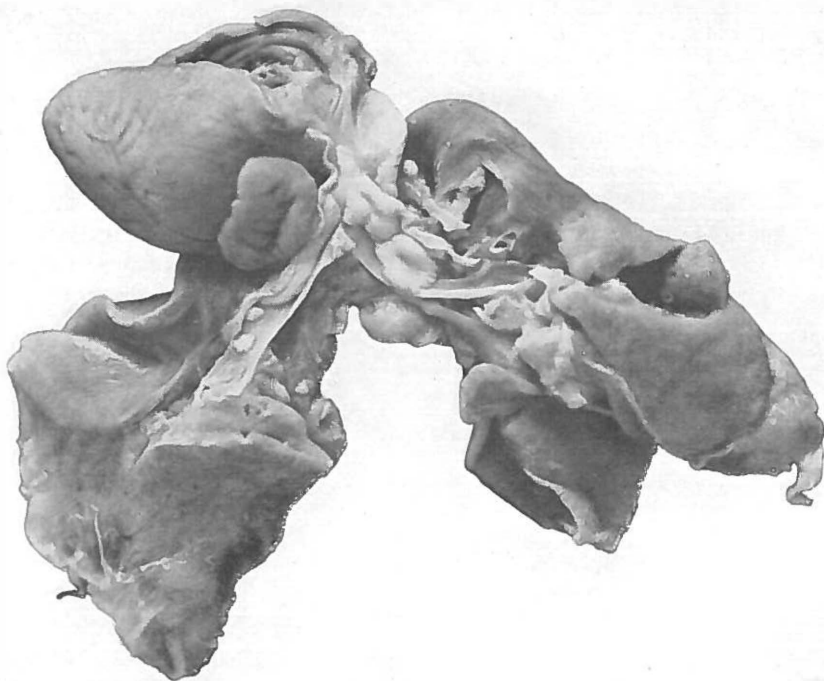
evenwel niet waarschijnlijk, want enkele dieren werd het cholesterine toege diend in oleum olivarium opgelost en ook hierbij waren de vaatveranderingen wit van kleur. Aangezien deze kleurverschillen echter weinig aan het doel en de waarde dezer proeven veranderden, heb ik daaromtrent geen nader onderzoek ingesteld.

Het histologisch onderzoek leverde bij proefdier no. 4 het volgende op. In den stam en de groote takken van de arteria pulmonalis bleek de intima diffuus te zijn verdikt. Plaatselijk overtroffen de afmetingen der intima die van de media. De intima was gebouwd volgens het principe van de musculo - elastische laag. Op enkele plaatsen zag men in de met haematoxyline-eosine gekleurde coupes in de diepste lagen der intima een licht blauwe verkleuring, zoodat het den indruk maakte, alsof daar kalkzouten waren afgezet, zij het in zeer geringe mate. Met Sudan III-kleuring vonden we op talrijke plaatsen in de intima en soms ook in de binnenste lagen van de media vetdruppels. Dit vet was niet alleen in de cellen — en dan als groote druppels — maar ook in de grondsubstantie — als fijne druppeltjes — te vinden. Soms was deze fettige degeneratie zóó sterk en zóó uitgebreid, dat men van een atheroom zou kunnen spreken. Het meeste vet bleek bij gepolariseerd licht dubbelbrekend te zijn. De kleine en kleinste arterietakjes hadden een duidelijk verdikten wand, met soms beginnende hyaline degeneratie. Het elastische weefsel in de intima bleek wat te zijn toegenomen. Zie afb. 13. Aan het longweefsel en de bronchiën werden geen afwijkingen opgemerkt, alleen werd op sommige plaatsen een duidelijke toeneming van bindweefsel gevonden. In de aorta troffen we eveneens intimawoekeringen aan, waarin met Sudan III-kleuring veel vrij vet kon worden aangetoond en die ongeveer denzelfden bouw hadden als die in de arteria pulmonalis.

Proefdier no. 5.

Dit konijn werd met een paraffinemengsel ingespoten en 5 maanden later gedood. De laatste 46 dagen had het dier iederen dag 0,4 gram cholesterine gekregen, opgelost in oleum olivarium. Bij de obductie werd een klein deel van de paraffine in enkele arterietakjes teruggevonden. De wand van het rechter hart was iets verdikt. De arteria pulmonalis toonde in de hoofdtakken enkele kleine, langgerekte, witte intimawoekeringen, die een weinig in het lumen uitpuilden. De aorta was macroscopisch volkomen glad en gaaf en toonde geen enkele afwijking.

Bij histologisch onderzoek vonden we in den stam en groote takken van de arteria pulmonalis plaatselijke woekeringen van de intima. Deze verdikkingen bestonden uit elastische en ook collagene vezels, waartusschen enkele celelementen. De kleinste arterietakjes hadden een vrij dikken wand, maar of de afmetingen hiervan reeds voor pathologisch moesten gehouden worden, was niet met zekerheid te zeggen. Met Sudan III-kleuring was er in de intima der groote takken duidelijk fettige degeneratie zichtbaar, terwijl ook niet zelden in de media vet werd aangetroffen. Bij gepolariseerd licht bleek het overgroote deel van het vet dubbelbrekend te zijn. De aorta was volkomen normaal en er werd met Sudan III-kleuring dan ook geen vet in de vaatwand aangetroffen.



Afb. 14. Proefdier no. 15. Bij dit konijn werd kunstmatig verhoogde druk in de kleine circulatie gepaard met hypercholesterinaemie. De afbeelding komt ongeveer overeen met de werkelijke grootte. De arteria pulmonalis en het rechter hart zijn opgeknipt. Men ziet in de arteria pulmonalis en hare vertakkingen duidelijke intimaverdikkingen, welke in het lumen uitpuilen.

Proefdier no. 15.

Bij dit konijn had de drukverhoging na paraffineinspuiting 7 maanden bestaan, terwijl de laatste 98 dagen cholestherine was toegediend, opgelost in oleum olivarum. Bij de sectie werden paraffine-emboli in enkele middelgrote arteriën gevonden. De wand van den rechter ventrikel was duidelijk hypertrophisch. In de arteria pulmonalis vonden we talrijke grillig gevormde of ovale, witte intimawoekeringen, welke duidelijk in het lumen uitpuilden. Ze waren tamelijk groot en bevonden zich zoowel in den stam als in de grote takken. Zie afb. 14. In de aorta troffen we iets dergelijks aan, alleen hadden deze verdikkingen veelal den vorm van een V, met den punt naar beneden gericht. Tusschen de beenen van de V bevonden zich dan de oorsprongsplaatsen van de arteriae intercostales. Zie ook afb. 18. In den boog der aorta waren de verdikkingen der intima grillig van vorm. Een nauwkeurige quantitatieve vergelijking

tusschen de afwijkingen in de beide vaatsystemen is natuurlijk moeilijk, maar men kan toch wel met zekerheid zeggen, dat die in de arteria pulmonalis minstens even sterk ontwikkeld waren als in de aorta.

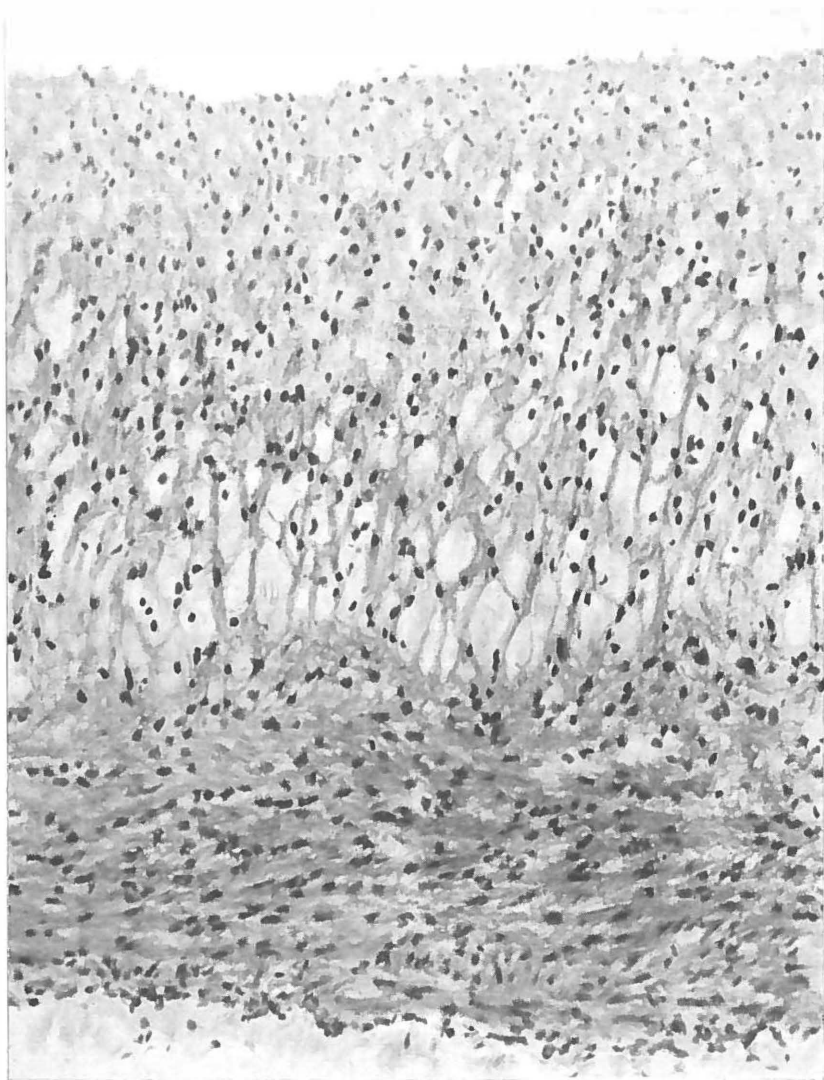
Het histologisch onderzoek leerde het volgende: In den stam en de groote takken van de arteria pulmonalis trof men verdikkingen van de intima aan, waarvan de afmetingen die van de media vaak verre overtroffen. Ze waren opgebouwd uit elastische en ook collagene vezels, waartusschen hier en daar celelementen. In de diepste lagen vonden we uitgebreide vettige degeneratie, welke reeds met haematoxyline-eosine zichtbaar was. Zie afb. 15. Met Sudan III-kleuring kwam deze nog duidelijker te voorschijn, terwijl ook de binnenstelagen van de media iets dergelijks toonden. Met elastine-kleuring zagen we, dat de elastische vezels heel vaak aan de naar het lumen toegekeerde zijde dichter bijeen lagen. Deze liepen in hoofdzaak circulair of tangentiaal, maar er waren ook fijne radiaal loopende vezeltjes bij. De kleinste arterietakjes toonden eveneens duidelijke veranderingen, in den vorm van hypertrophie van de media en verdikkingen, zoowel van de adventitia als van de intima. In enkele kleine vaatjes trof men een geringe hyaline degeneratie van den wand aan. Vettige degeneratie werd hier niet aangetroffen. In de aorta vonden we eveneens vettige degeneratie en intima-woekeringen, waarvan de bouw met die in de arteria pulmonalis overeenstemde.

Proefdier no. 17.

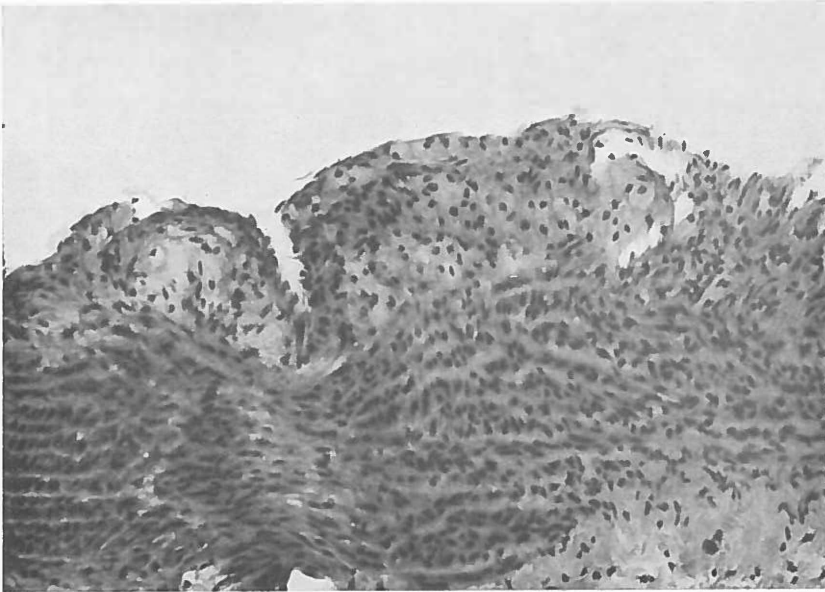
Dit konijn werd 7½ maand na de inspuiting met paraffine gedood. De laatste 70 dagen had dit dier cholesterine gekregen. Bij de obductie bleek de spierwand van den rechter ventrikel duidelijk hypertrophisch te zijn. De arteria pulmonalis toonde in den stam enkele streepvormige verdikkingen van de intima, welke wit van kleur waren. De aorta was macroscopisch volkomen normaal. Er was geen spoor van intimawoekering te bekennen. Bij histologisch onderzoek vonden we in den stam en de groote takken van de arteria pulmonalis intimawoekeringen van aanzienlijke afmetingen, waarin met Sudan III-kleuring uitgebreide vettige degeneratie was waar te nemen. Ook op andere plaatsen zag men in de intima wel wat vet, maar toch het meeste in de woekeringen. De kleine en kleinste arterietakjes hadden een duidelijk verdikten wand, waarvan de bouw overeenkwam met die, zooals reeds bij de andere dieren is beschreven. Ook in de aorta vonden we op enkele plaatsen een zeer geringe woekering van de intima, waarin hier en daar met Sudan III-kleuring een weinig vet kon worden aangetoond.

Proefdier no. 20.

Twee maanden na de paraffine-inspuiting werd dit dier gedood, nadat het bovendien gedurende 44 dagen 0,4 gram cholesterine per dag had gekregen. Bij de sectie werden paraffine-emboli in enkele groote en kleine arteriën gevonden. Het rechter hart toonde duidelijke hypertrophie. In de arteria pulmonalis vonden we zoowel in den stam als in de groote takken enkele langgerekte, witte intimaverdikkingen, welke iets in het lumen uitpuilden. De aorta toonde macroscopisch geen afwijkingen, met name geen intima-woekeringen.

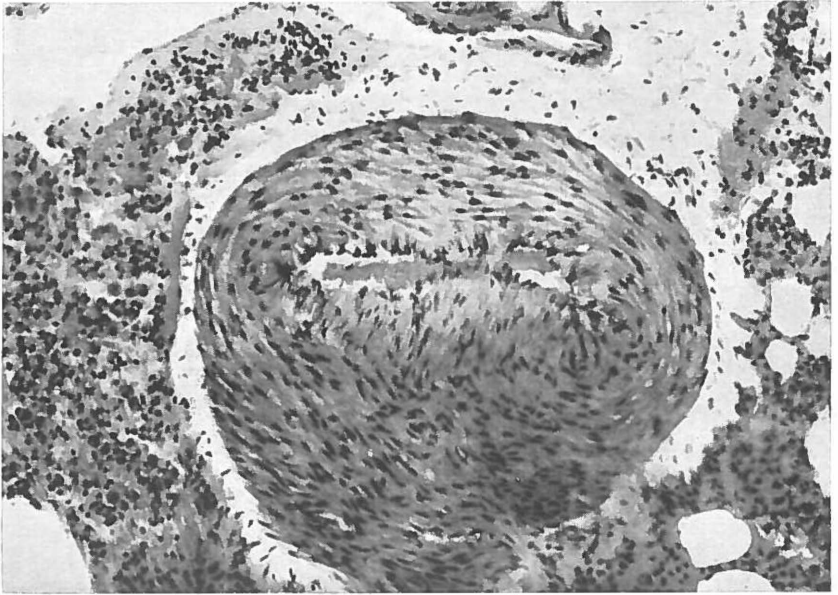


Afb. 15. Proefdier no. 15. Microphoto, bij 70-voudige lineaire vergroting, van de arteria pulmonalis van een konijn, waarbij kunstmatig verhoogde druk in de kleine circulatie gecombineerd werd met hypercholesterinaemie. Haematoxyline-eosine-kleuring. De media is normaal van bouw en dikte. De intima is zeer sterk gewoekerd en toont vette degeneratie in de diepste lagen. Tevens treft men daar „cholesterine-phagocyten” aan.



Afb. 16. Proefdier no. 20. Microphoto, bij 70-voudige lineaire vergrooting, van een middelgrote longarterie van een konijn, waarbij, naast kunstmatig verhoogden druk in de kleine circulatie, hypercholesterinaemie bestond. Haematoxyline-eosine-kleuring. De intima is gewoekerd en toont tevens vette degeneratie. Voorts ziet men „cholesterine-phagocyten”.

Histologisch zag men zoowel in den stam als in de groote takken van de arteria pulmonalis duidelijke woekeringen van de intima. Deze waren soms diffuus, soms meer lokaal en bestonden uit fijne elastische en ook collagene vezels. Met Sudan III-kleuring werd vette degeneratie zichtbaar, vooral in de diepere, maar ook in de oppervlakkige lagen. Bij gepolariseerd licht bleken er zeer veel dubbelbrekende kristallen in de intima voor te komen en niet zelden ook in de binnenste laag van de media. Ook zag men ze op plaatsen waar met Sudan III-kleuring geen roode kleur verkregen was. In de middelgrote takken zagen we iets dergelijks, namelijk woekeringen van de intima met vette degeneratie. Men trof hier groote hoekige cellen aan, waarvan het protoplasma zeer licht gekleurd was en eenigszins een schuimstructuur toonde. Deze „schuimcellen” bevatten lipoiden en zijn door Anitschkow — die ze in de woekeringen van de aorta beschreven heeft — „Cholesterinphagocyten” genoemd. Men trof ze aan vlak onder het endotheel der intima, maar ook in de diepe lagen daarvan. Zie afb. 16. Wat de kleine arterietakjes betreft, hiervan toonden een aantal duidelijke veranderingen in den zin van een verdikking van den wand, zooals reeds meermalen bij de andere proefdieren



Afb. 17. Proefdier no. 20. Microphoto, bij 150-voudige lineaire vergrooting, van een kleine longarterie van een konijn, waarbij kunstmatig verhoogde druk in de kleine circulatie gecombineerd werd met hypercholesterinaemie. Haematoxyline-eosine-kleuring. De media is verdikt, evenals de intima. Ook de adventitia is verdikt en hyaline gedegeneerd.

beschreven is. Zie afb. 17. Het longweefsel en de bronchiën waren onveranderd. In enkele venen bevonden zich onder het endotheel eveneens „cholesterinphagocyten”, maar overigens was hier de intima normaal.

De aorta toonde bij histologisch onderzoek geen afwijkingen. Hier en daar trof men vlak onder het endotheel enkele vetdruppeltjes aan, doch de intima was nergens gewoekerd.

Proefdier no. 22.

Bij dit konijn bestond gedurende drie maanden een drukverhoging in de kleine circulatie, terwijl de laatste 74 dagen iederen dag 0,4 gram cholesterine, opgelost in 10 c.m.³ olie, per maagsonde was toegediend. Bij obductie werd in enkele groote takken van de longslagader paraffine gevonden. De rechter kamerwand was duidelijk hypertrophisch. In den stam en groote takken van de arteria pulmonalis werden duidelijke witte verdikkingen van de intima gevonden. In den stam waren ze grillig, in de groote takken ovaal of langgerekt van vorm. In de aorta zag men ook enkele woekeringen van de intima, welke distaalwaarts van de oor-

sprongsplaatsen der arteriae intercostales gezeteld waren. Deze waren echter — in tegenstelling met die in de arteria pulmonalis — nauwelijks met het bloote oog waarneembaar. De vaatveranderingen in de kleine circulatie waren dus belangrijk sterker dan in de groote.

Het histologisch onderzoek leverde het volgende op. In den stam en de groote takken van de longslagader troffen we intima woekeringen aan, welke ongetwijfeld pathologisch waren. Ze bestonden uit fijne elastische en enkele schaarsche collagene vezeltjes, waartusschen enkele celementen en soms „cholesterinphagocyten”. Reeds met haematoxylineosine-kleuring zag men vettige degeneratie in de diepste lagen en soms ook in de media. Vooral met Sudan III-kleuring bleek dit heel duidelijk. Bij gepolariseerd licht was ook hier het meeste vet dubbelbrekend. De kleine longarteriën hadden duidelijk een verdikten wand. Vrijwel alle lagen — ook de adventitia — waren in dikte toegenomen. De aorta toonde den normalen bouw en met Sudan III-kleuring waren slechts op een enkele plaats wat vetdruppels onder het endotheel te zien. In de buurt van de oorsprongsplaatsen der arteriae intercostales was de intima iets verdikt, doch slechts uiterst weinig. Zooals op grond van het macroscopische beeld reeds te verwachten was, waren de microscopische afwijkingen in de arteria pulmonalis dus veel sterker ontwikkeld dan in de aorta.

Proefdier no. 24.

Dit konijn werd, in navolging van K i r c h, met metallisch kwik ingespoten. 4 maanden daarna werd het dier gedood. Gedurende de laatste 90 dagen had het iederen dag 0,4 gram cholesterine gekregen. Bij de obductie bleek de wand van het rechter hart niet of nauwelijks verdikt te zijn. Macroscopisch toonden de longen geen afwijkingen; er waren onder andere geen duidelijke abscesjes zichtbaar. Van het kwik werd slechts weinig teruggevonden. Bij insnijden en druk op het longweefsel kwam soms een klein druppeltje kwik te voorschijn. De arteria pulmonalis toonde in den stam en de hoofdtakken enkele grillige of langgerekte witte intimawoekeringen. Ook in de aorta waren dergelijke haarden te zien, welke in den boog grillig en in de aorta thoracica en abdominalis V-vormig waren. De beide vaatsystemen waren ongeveer in gelijke mate aangedaan, in ieder geval was de aorta niet duidelijk sterker veranderd dan de arteria pulmonalis.

Bij histologisch onderzoek vonden we in de groote takken intima-verdikkingen, welke zeer zeker pathologisch waren en een structuur hadden, zooals boven reeds meermalen is beschreven. Ook in de aorta troffen we soortgelijke intimawoekeringen aan, met vettige degeneratie. Microscopisch bleken de afwijkingen in de arteria pulmonalis minstens even sterk te zijn als in de aorta. Aan de kleine arterietakjes werden weinig veranderingen waargenomen. Dit klopt met de bevindingen van K i r c h, die eveneens geen vaatafwijkingen heeft gevonden. Men dient hierbij echter in aanmerking te nemen, dat de drukverhooging bij deze proeven met kwik waarschijnlijk zeer gering of nihil is geweest.

We kunnen nu de uitkomsten van de tweede proefreeks als volgt samenvatten. Bij deze dieren, waarbij de druk in de kleine

circulatie is verhoogd, blijkt, na het toedienen van cholesterine, ook de arteria pulmonalis ter dege veranderingen te toonen. Dit is op zich zelf niets bijzonders, want zooals bij het bespreken van de experimenteele arteriosclerose reeds opgemerkt is, heeft men bij dieren, waarbij hypercholesterinaemie werd opgewekt, wel vaker verdikkingen en vettige degeneratie van de intima in de arteria pulmonalis aangetroffen, vooral als deze experimenten gedurende eenigen tijd werden voortgezet. Maar volgens V e r s é, K n a c k en anderen was de aorta daarbij altijd eenige graden sterker aangedaan dan de arteria pulmonalis. Bij de dieren van de tweede proefreeks is dit echter geheel anders. In het algemeen is hier het cholesterine met opzet slechts gedurende betrekkelijk korten tijd toegediend, omdat anders de longslagader toch veranderingen zou gaan toonen en men dan bij het beoordeelen van de resultaten aangewezen zou zijn op een moeilijke quantitatieve vergelijking, welke uiterst subjectief is.

Om dit te vermijden zijn de tijdvakken, gedurende welke cholesterine werd gegeven, vrij kort gehouden. Bij de dieren no. 4, 15 en 24 werden macroscopisch zoowel in de arteria pulmonalis als in de aorta veranderingen gevonden, waarbij die in de groote circulatie niet duidelijk sterker waren dan die in de kleine. Hieruit kan hoogstens de gevolgtrekking worden gemaakt, dat de arteria pulmonalis onder invloed van den verhoogden druk iets meer veranderd is, dan men bij dieren zonder paraffine-inspuitingen zou hebben gezien. Verder mogen we hierbij niet gaan. Veel duidelijker echter is de invloed van de drukverhooging in de kleine circulatie bij proefdier no. 5. Hier toch vonden we in de arteria pulmonalis enkele langgerekte intimaverdikkingen, welke macroscopisch reeds zichtbaar waren, terwijl de aorta volkomen glad en gaaf was. Proefdier no. 17 toonde iets dergelijks, alleen waren de afwijkingen in de arteria pulmonalis hier nog veel sterker dan bij proefdier no. 5. De invloed van den verhoogden druk wordt echter het fraaist gedemonstreerd door de proefdieren no. 20 en 22. Hierbij toonde de aorta weinig of geen afwijkingen, terwijl in de arteria pulmonalis vrij veel en zeer duidelijke intimawoekeringen werden aangetroffen, juist dus het tegenovergestelde van wat men bij een normaal dier te zien zou hebben gekregen. Bij deze dieren waren tengevolge van den verhoogden druk ook de kleine arterietakken in de longen duidelijk veranderd, terwijl tevens de groote takken arteriosclero-

tische afwijkingen toonden, zoodat men hier van een *experimenteele geïsoleerde pulmonalissclerose* zou kunnen spreken.

Uit deze proeven blijkt dus wel duidelijk, dat bij de „cholesterine-sclerose” de infiltratie van lipoiden in den wand van de arteria pulmonalis — met alle gevolgen daarvan — ten zeerste bevorderd wordt door een drukverhooging in dit vaatsysteem. Bij het tot stand komen van een proefondervindelijke pulmonalissclerose is hypertensie dus zonder twijfel van het grootste belang. Zooals reeds eerder is gezegd, heeft onder anderen A n i t s c h k o w ditzelfde vastgesteld voor de aorta. Het lag dus voor de hand, iets dergelijks ook voor de arteria pulmonalis aan te nemen; bewezen was dit echter tot nu toe niet. Ik meen er thans in geslaagd te zijn dit hiaat aan te vullen.

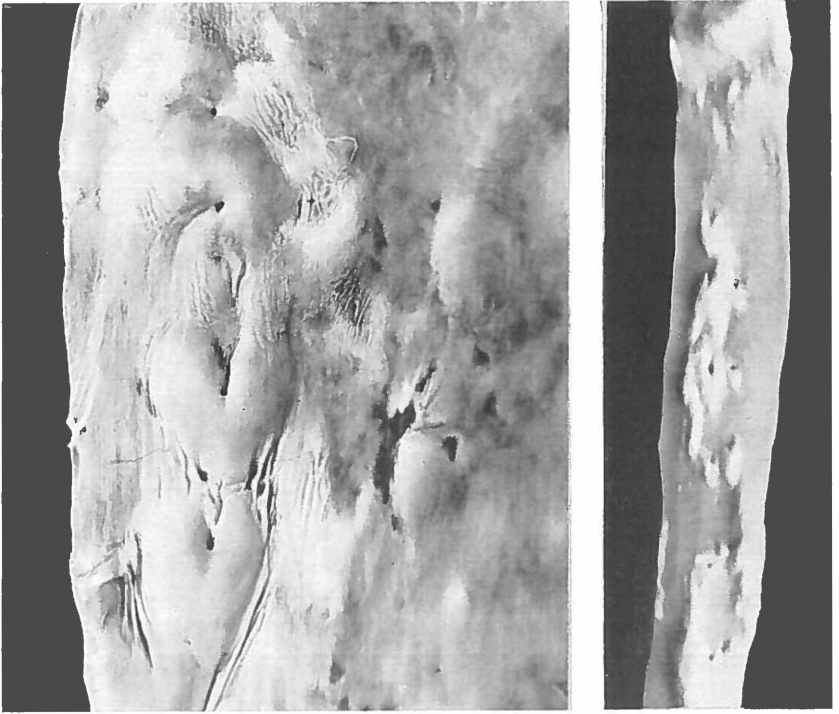
Natuurlijk mag men de uit bovenstaande proeven getrokken conclusies niet zonder meer toepasselijk verklaren op de pulmonalissclerose bij den mensch, maar ze kunnen toch zeker wel een steun zijn voor de opvatting, welke men den laatsten tijd daaromtrent heeft, namelijk, dat de verhoogde druk voor het ontstaan van arteriosclerotische veranderingen in de kleine circulatie van het grootste belang is. We hebben nu immers proefondervindelijk vastgesteld dat de kleine arterietakjes door een kunstmatige bloed-drukverhooging in het longslagadersysteem veranderingen gaan vertoonen, terwijl in den wand der grootere takken infiltratie met lipoiden — met als gevolg woekeringen van de intima — sterk wordt bevorderd.

Of er nu bij deze experimenten een sterk verhoogde druk in de kleine circulatie heeft bestaan en of deze van langen duur is geweest, wil ik, zooals reeds gezegd is, in het midden laten, maar dat een dergelijke invloed zonder twijfel heeft bestaan, blijkt:

1° uit de hypertrophie van den spierwand der rechter kamer;
2° uit de veranderingen, welke aan de kleine arterietakken zijn tot stand gekomen;

3° uit de mate van lipoidinfiltratie in den wand der groote arterietakken.

Staat men op het standpunt, dat wellicht in den beginne de druk verhoogd is geweest, maar later weer tot vrijwel normale waarde gedaald, dan blijkt dus dat ook een voorbijgaande bloed-drukverhooging invloed op de lipoidinfiltratie heeft gehad en zouden de door deze hypertensie ontstane hyperplasie der elas-



Afb. 18. Ongeveer normale grootte. R e c h t s : de aorta van proefdier no. 15, dat een aantal dagen cholesterine heeft gehad. De intima toont talrijke V-vormige verdikkingen, welke vooral distaal van de oorsprongsplaatsen der intercostale arteriën gezeteld zijn. Men kan hieraan als het ware den mechanischen invloed aflezen. L i n k s : de aorta van een vrouw van 65 jaar, waarin men eveneens dergelijke V-vormige verdikkingen van de intima ziet, welke er dus op wijzen, dat ook bij de menschelijke arteriosclerose mechanische invloeden van belang zijn.

tische elementen als „lipoidvangers” hebben gefungeerd. Dit zou men natuurlijk experimenteel gemakkelijk kunnen nagaan en het zou ook zeker de moeite waard zijn. Daar dergelijke proeven mij echter te ver van het in dit proefschrift gestelde doel zouden voeren, heb ik deze achterwege gelaten.

Tenslotte is er nog één punt, waarop mijns inziens niet voldoende de nadruk gelegd is, namelijk de vorm van de intimawoekeringen in de aorta. Meestal vindt men in de litteratuur vermeld, onder

anderen bij A n i t s c h k o w en C h a l a t o w, dat deze den vorm van een halve maan of iets dergelijks zouden hebben, maar verder wordt daar veelal niet op ingegaan. Bij mijn proeven hadden deze in de aorta steeds duidelijk den vorm van een V, met den punt caudaalwaarts gericht. Tusschen de open beenen van de V waren de oorsprongsplaatsen van de intercostale arteriën zichtbaar. Men ziet hier als het ware, hoe de bloedstroom de lipoiden op den plaats van hoogsten druk in den wand heeft geperst. In den boog der aorta echter, waar de bloedstroom wervels vormt, zijn ze grillig van vorm. Later breiden deze V-vormige figuren zich uit en conflueeren met elkaar, zoodat men er dan den invloed van den bloedstroom niet meer aan kan aflezen.

Het is nu zeer merkwaardig, dat men dergelijke beelden ook in de menschelijke aorta kan aantreffen. Ook daar hebben de verdikkingen, die bij de oorsprongsplaatsen van de arteriae intercostales gezeteld zijn, niet zelden eveneens den vorm van een V. Afbeelding 18 geeft daarvan een duidelijk voorbeeld. Deze stelt de aorta voor van een 65-jarige vrouw, die lijdende was aan algemeene arteriosclerose. Ook hier waren de intimaverdikkingen in den boog der aorta grillig van vorm, terwijl deze in het thoracale en abdominale gedeelte duidelijk V-vormig waren. Dergelijke beelden toonen toch zonder twijfel aan, dat mechanische factoren ook bij de menschelijke arteriosclerose een zeer belangrijken invloed uitoefenen.

D. Derde Proefreeks. Uitsluitend toediening van cholesterine.

Deze groep omvat normale konijnen, welke gedurende korter of langer tijd 0,4 gram cholesterine per dag hebben gekregen. Het doel van deze proefreeks was, contrôle op de tweede reeks te kunnen uitoefenen.

Proefdier no. 35.

Dit konijn werd na 8 dagen gedood. Afwijkingen werden noch bij macroscopisch noch bij histologisch onderzoek gevonden. Blijkbaar was de duur van het experiment te kort geweest.

Proefdier no. 28.

Gedurende 54 dagen kreeg dit konijn cholesterine toegediend. Bij de obductie toonde de aorta talrijke witte intimawoekeringen, welke soms grillig, soms

ook V-vormig waren, zooals reeds vaker bij andere proeven is beschreven. De arteria pulmonalis was macroscopisch volkomen glad en gaaf.

Bij histologisch onderzoek werden in den stam en groote takken van de arteria pulmonalis verdikkingen van de intima gevonden, welke echter niet pathologisch genoemd mochten worden. De bouw van deze vaten onderscheidde zich in geen enkel opzicht van die bij een normaal dier. Ook de kleine en kleinste takjes toonden geen enkele afwijking. In de aorta daarentegen troffen we duidelijke intimawoekeringen aan, van vrij groote afmetingen. De dikte overtrof soms die van de media. Met Sudan III-kleuring zag men, dat hierin een vrij uitgebreide fettige degeneratie bestaat, waarbij het vet vooral in de diepere intimalagen werd aangetroffen. In de cellen vonden we het meestal als grove, daarbuiten als fijne druppeltjes. Wat de arteria pulmonalis betreft, ook hierin zagen we soms fettige degeneratie in de verdikte intima, maar veel en veel minder sterk dan in de aorta.

Proefdier no. 40.

Dit konijn stierf helaas reeds na 4 dagen, ten gevolge van een verkeerde sondage. Er werden bij obductie geen macroscopische afwijkingen gevonden en ook niet bij histologisch onderzoek.

Proefdier no. 41.

Gedurende 38 dagen had dit dier cholesterine toegediend gekregen. Bij de sectie werden in de aorta enkele kleine witte intimaverdikkingen aangetroffen, welke dadelijk distaalwaarts van de oorsprongsplaatsen van de intercostale arteriën gezeteld waren. De arteria pulmonalis was macroscopisch volkomen glad en gaaf.

Het histologisch onderzoek leerde, dat er in de arteria pulmonalis geen afwijkingen te vinden waren, evenmin als in het longweefsel zelf. In den stam van de arteria pulmonalis werd met Sudan III-kleuring op een enkele plaats in de intima een weinig vet aangetroffen. Meestal was dit in een „physiologische” intimawoekering. In de aorta troffen we kleine locale verdikkingen van de intima aan, waarin met Sudan III-kleuring duidelijke fettige degeneratie zichtbaar was. De afwijkingen waren over het algemeen vrij gering, maar in ieder geval in de aorta veel duidelijker dan in de arteria pulmonalis.

Proefdier no. 42.

Dit konijn ontving 82 dagen lang, iederen dag, 0,4 gram cholesterine. Bij de obductie werden in de aorta een aantal V-vormige verdikkingen van de intima gevonden; deze waren weer op de typische plaatsen gezeteld. De arteria pulmonalis was macroscopisch volkomen gaaf.

Ook bij histologisch onderzoek waren er in den stam en de groote takken der arteria pulmonalis vrijwel geen afwijkingen. Alleen met Sudan III-kleuring zag men op een enkele plaats een weinig vet in de intima, dicht onder het endotheel, terwijl er in de aorta tamelijk uitgebreide fettige degeneratie en duidelijke intimawoekeringen te vinden waren. De afmetingen hiervan bedroegen soms drie kwart van die van de media. Ook hier was dus de aorta weer veel sterker aangedaan dan de arteria pulmonalis.

De uitkomsten van deze derde proefreeks kunnen aldus worden samengevat. Het tijdstip, waarop bij toediening van cholesterine de vaatveranderingen macroscopisch zichtbaar werden, was individueel nog al verschillend. Terwijl bij no. 22 reeds na 74 dagen vrij sterke veranderingen in de aorta waren tot stand gekomen, was dit bij no. 42 na 82 dagen nog slechts in zeer geringe mate het geval.

Voorts bleek, dat normale dieren, welke cholesterine toegevoerd kregen, het eerst en het sterkst in de aorta veranderingen gingen toonen. Dit klopte dus met de uitkomsten van andere onderzoekers. Daarentegen is het bij de proefdieren van de derde proefreeks hoegenaamd niet tot afwijkingen in de arteria pulmonalis gekomen. Dit staat dus in lijnrechte tegenstelling met de tweede proefreeks, waarbij voorbeelden werden aangetroffen, dat de arteria pulmonalis wel en de aorta geen pathologische afwijkingen toonde. Dit onderscheid mag dus wel met zekerheid worden toegeschreven aan den invloed van den verhoogden druk in de kleine circulatie.

E. Overzicht van de verkregen uitkomsten.

In de hier volgende tabel zijn de uitkomsten van de twee laatste proefreeksen nog eens overzichtelijk te zamen gerangschikt.

Konijn No.	Drukverhooging bestond gedurende:	Cholesterine toegevend gedurende:	Veranderingen in de aorta	Veranderingen in de a.pulmonalis
4	8 maand	108 dagen	+ +	+ +
5	5 "	46 "	—	+
15	7 "	98 "	+ + +	+ + +
17	7½ "	70 "	—	+
20	2 "	44 "	—	+ +
22	3 "	74 "	+	+ + +
24	4 "	90 "	+ +	+ +
39	—	8 "	—	—
28	—	54 "	+ +	—
40	—	4 "	—	—
41	—	38 "	+	—
42	—	82 "	+	—

Tabel, welke de uitkomsten van de tweede en derde reeks proefdieren weergeeft. Boven de horizontale lijn zijn de dieren van de tweede reeks gerangschikt, daaronder die van de derde, de contrôledieren. Terwijl de arteria pulmonalis bij de laatste groep geen macroscopisch zichtbare veranderingen toont, zijn deze bij de dieren van de tweede groep — waar tevens een drukverhoging in de kleine circulatie bestond — wel degelijk aanwezig en vaak veel sterker dan in de aorta. De aorta kan zelfs volkomen normaal zijn, terwijl de arteria pulmonalis belangrijke veranderingen toont, in de vorm van intimawoekeringen en vette degeneratie.

Deze proeven hebben dus aangetoond, dat onder invloed van een kunstmatig verhoogden druk in de arteria pulmonalis, vooral in de kleinste takjes hiervan, afwijkingen tot stand komen en voorts, dat ook de infiltratie met lipoiden in den wand van dit vat door een dergelijken druk ten zeerste wordt bevorderd.

Tevens is het dus gelukt, om op proefondervindelijke wijze „pulmonalissclerose” te verwekken. Verhoogde bloeddruk in de kleine circulatie was daarbij de voornaamste oorzaak. Wij zagen niet alleen afwijkingen aan de groote, maar ook aan de kleine arterietakken en juist de veranderingen in deze laatste komen vrijwel overeen met die, welke bij primaire pulmonalissclerose van den mensch worden beschreven. Al mag men de uitkomsten van deze dierproeven natuurlijk niet volkomen gelijkstellen met de afwijkingen, welke bij den mensch worden aangetroffen, toch zijn ze zeker een groote steun voor de opvatting, dat bij de menschelijke pulmonalissclerose verhoogde druk in de kleine circulatie van overwegend aetiologisch belang is.

HOOFDSTUK V.

BESCHOUWINGEN.

Bij het histologisch onderzoek van de in het derde hoofdstuk beschreven gevallen van zoogenaamde primaire pulmonalissclerose is dus gebleken, dat de arteria pulmonalis daarbij veranderingen toont, welke zich vrijwel in geen enkel opzicht van arteriosclerotische processen in de aorta onderscheiden. De vraag is nu: hoe zouden deze afwijkingen bij betrekkelijk jonge individuen tot stand komen?

Uit het overzicht van de litteratuur in hoofdstuk II, alsmede uit de in hoofdstuk IV vermelde proeven is gebleken, dat verhooging van den bloeddruk voor de pathogenese van arteriosclerotische processen in de longslagader van het grootste belang is. Feitelijk ontstaat er immers alleen dān pulmonalissclerose, als er om een of andere reden verhoogde druk heerscht in de kleine circulatie, bij voorbeeld door stenose van de valvula mitralis. Maar is ditzelfde ook het geval bij de zoogenaamde *p r i m a i r e* pulmonalissclerose? Hierbij stelde men zich tot nu toe voor, dat de vaatveranderingen — vooral die van de kleine takjes — primair zouden zijn en de hypertrophie van het rechter hart secundair, als gevolg van den vermeerderden weerstand in de kleine circulatie. Met andere woorden men heeft hierbij de oorzaak van de sclerose dus niet in primaire drukverhooging gezocht, zooals bij de secundaire pulmonalissclerose. Wel heeft men in te nauwe longvenen of in hypoplasie van den linker ventrikel de reden voor vermeerderden weerstand in de kleine circulatie willen zien, maar dit zou slechts voor enkele gevallen kunnen gelden en bovendien zou men, zooals L j u n g d a h l terecht heeft opgemerkt, ook deze afwijkingen tot de secundaire moeten rekenen.

Zoo is, vrij algemeen, de naam „primaire pulmonalissclerose” blijven bestaan, waarbij men zich dus voorstelt, dat de hypertrophie van het rechter hart van secundaire aard is. Slechts enkelen hebben den laatsten tijd daartegen een protest laten hooren, namelijk Steinberg, Ciechanowsky en Staemmler. Naast dezen „primairen” vorm, staat dus nog steeds de „secundaire”

welken laatsten men in aansluiting aan een drukverhooging ontstaan denkt. Vrijwel niemand betwijfelt, dat verhooging van den bloeddruk in de kleine circulatie voor het tot stand komen van de secundaire pulmonalissclerose van overwegend belang is.

Wat heeft nu echter de nauwkeurige bestudeering der in het derde hoofdstuk beschreven gevallen geleerd? Bij het vijfde en zesde geval zou men zeer zeker het emphyseem, de pleuritis adhaesiva en de chronische interstitieele pneumonie als oorzaak voor den verhoogden weerstand in den kleinen bloedsomloop kunnen beschouwen. Deze twee gevallen mag men dan ook niet zonder meer tot de zoogenaamde „primaire sclerose” rekenen, want deze kunnen met evenveel recht voor secundaire gevallen gehouden worden. Maar bij de vier andere gevallen zijn de verhoudingen geheel anders. Van mitralisstenose, pleuritis adhaesiva of pericarditis was hier geen sprake. Ook bestonden er in de longen geen aandoeningen, welke als oorzaak voor een belemmering van de circulatie zouden kunnen gelden. Wel werd er emphyseem gevonden, maar dit was over het algemeen zeer weinig uitgebreid en ontbrak zelfs in het vierde geval volkomen. Het onderzoek van Ljungdahl en Posselt heeft trouwens aangetoond, dat emphyseem voor het ontstaan van pulmonalissclerose vrijwel geen aetiologische beteekenis heeft. Ook Loeschke is bij een onderzoek over een groot aantal gevallen van emphysema pulmonum tot de gevolgtrekking gekomen, dat, wanneer dit lokaal en weinig uitgebreid is, er zelden duidelijke hypertrophie van den rechter ventrikel tot stand komt. Dat deze hypertrophie dan misschien te wijten zou zijn aan adhaesies van de longen met den thoraxwand is ook zeer onwaarschijnlijk, daar deze immers zeer weinig uitgebreid waren, of, zooals in het eerste geval, geheel ontbraken. Bovendien, ware dit wel het geval, dan zou men toch zeker veel vaker hypertrophie van het rechter hart moeten aantreffen.

Wat verder de kleine en kleinste takjes van de arteria pulmonalis betreft, deze hadden hier verreweg voor het grootste deel een lumen, dat absoluut niet vernauwd was en dus voor een belemmering van de kleine circulatie — met rechtszijdige hartshypertrophie als gevolg — evenmin in aanmerking kon komen. Zou men zich dan misschien mogen voorstellen, dat de sclerotische veranderingen in de groote en middelgroote takken primair zouden zijn en aanleiding geven tot verhoogden weerstand in het stroomgebied van de long-

slagader, welke op zijn beurt tot hypertrophie van den rechter ventrikel zou leiden? Ook deze veronderstelling vervalt echter dadelijk, wanneer men de zeer geringe afmetingen der verdikkingen van de intima ten opzichte van het lumen in aanmerking neemt. Bovendien heeft J o r e s er reeds op gewezen, dat arteriosclerose in de groote circulatie vrijwel nooit aanleiding geeft tot belangrijke hypertrophie van het linker hart.

De eigenaardige vorm van de borstkas, welke hier in drie van de vier gevallen werd aangetroffen, kan toch zeker ook niet als primaire oorzaak opgevat worden. Waarschijnlijk moet deze worden toegeschreven aan bemoeilijkte ademhaling, welke op den duur tot deze misvorming heeft aanleiding gegeven. Blijkbaar heeft er een neiging van den thorax bestaan om zich uit te zetten, waaraan echter dat gedeelte, waaraan het diaphragma is vastgehecht, niet heeft kunnen toegeven. In overeenstemming hiermede werd bij alle vier gevallen een lage stand van het diaphragma gevonden.

Ongetwijfeld hebben we hier dus te doen met enkele duidelijke gevallen van primaire pulmonalissclerose, waarbij — op grond van de sterke hypertrophie van het rechter hart — een aanzienlijke drukverhooging in de longarteriën moet hebben bestaan, zonder dat deze veroorzaakt zou zijn door een vernauwing van de arteriolen, ja, zelfs zonder dat er eenig pathologisch substraat als oorzaak kon worden aangewezen. Het lag daarom tenslotte voor de hand, om hier alle vaatafwijkingen — zoowel de arteriosclerotische veranderingen in de groote vaten als de hyalinisatie en de hyperplasie der elastische elementen in sommige kleine takjes — als van secundaire aard op te vatten.

Dat een drukverhooging in de kleine circulatie inderdaad dergelijke veranderingen aan de arteriolen te voorschijn kan roepen, is onder meer aangetoond door P a r k e r en W e i s s evenals door T o s e t t i. Ook in de groote circulatie kent men iets dergelijks, bij voorbeeld in de niervaten, bij een hypertensie, welke niet van nephrogenen oorsprong is. Verscheidene onderzoekers, onder anderen M o s c h e w i t z, S t e i n b e r g, P a r k e r en W e i s s hebben dan ook een parallel getrokken tusschen de arteriolen in de nieren en die in de longen.

Zooals gezegd, konden we bij onze gevallen dus geen oorzaak voor den verhoogden druk in de kleine circulatie aanwijzen, maar dat deze er geweest moet zijn, blijkt duidelijk uit de sterke hyper-

trophie van het rechter hart. Een dergelijke „idiopathische” hypertrophie van den rechter ventrikel is zeker geen zeldzaamheid. G o e d e l schreef hierover het volgende: „Jedem Prosektor mit groszem Material begegnen immer wieder Fälle — sie kommen gerne mit der klinischen Diagnose „Myodegeneratio cordis” zur Obduktion — von Hypertrophie und Erweiterung des rechten Herzens, für die keine der geläufigen Ursachen so recht überzeugend in Betracht kommt, zu deren Erklärung man sich nichtsdestoweniger doch mit dem Hinweis auf ein oft ganz unbedeutendes Lungenemphysem oder eine chronische Bronchitis begnügt!” S t a e m m l e r uitte zich onlangs op ongeveer gelijke wijze. Verder heeft S t e i n b e r g een geval beschreven van een 35-jarige vrouw, waarbij hij een sterke hypertrophie van het rechter hart had gevonden. De dikte van de spier bedroeg links 0,9 c.m., rechts 0,8 tot 1,5 c.m., terwijl het hart 440 gram woog. „Auffallenderweise konnte ein Grund dafür im kleinen Kreislauf nicht gefunden werden.”

Het staat dus wel vast, dat men een rechtszijdige hypertrophie van het hart kan vinden, zonder dat daarvoor bij pathologisch anatomisch onderzoek een oorzaak is aan te toonen. Keeren we nu tot de in hoofdstuk III beschreven gevallen terug. Bij een viertal daarvan moet dus — zonder dat het mogelijk was, een anatomische afwijking daarvoor als oorzaak aan te wijzen — een beduidende drukverhooging in de longarteriën hebben bestaan, welke secundair aanleiding had gegeven tot sclerotische veranderingen in de groote en middelgroote takken en in sommige kleine. Deze gevallen komen dus geheel en al overeen met die, welke in de litteratuur onder de benaming „primaire pulmonalis-sclerose” beschreven zijn. Volgens sommige mededeelingen in de litteratuur zouden de kleine takjes meestal sterker zijn aangedaan, terwijl L j u n g d a h l een enkele maal uitsluitend afwijkingen heeft gevonden in de groote takken. Het verschil met de hier in hoofdstuk III beschreven gevallen schijnt, wat de kleine takjes betreft, slechts van gradueelen aard te zijn. Het ligt daarom voor de hand om aan te nemen, dat ook bij de in de litteratuur meegedeelde gevallen de verhoogde druk primair is geweest, terwijl de veranderingen in de vaten door de drukverhooging waren veroorzaakt.

Zoo kan men dus een reeks van gevallen opstellen, waarbij de

druk in de kleine circulatie om onbekende redenen verhoogd was en waarbij de vaatveranderingen een geleidelijken overgang toonen, beginnend met normale vaten, zooals in het geval van *Steinberg*, tot de ernstige aandoeningen toe, welke bekend staan onder den naam „primaire pulmonalissclerose”. Tusschen deze beide uitersten kan men dan gevallen aantreffen, waarbij alleen de groote vaten zijn veranderd, of tevens ook een grooter of kleiner deel van de kleine takjes arteriolosclerotische afwijkingen toonen.

Bij deze poging, om alle gevallen — waarbij de arteria pulmonalis min of meer sclerotisch is en waarbij het rechter hart hypertrophisch gevonden wordt, zonder dat hiervoor een anatomische oorzaak kan worden aangetoond — uit één gemeenschappelijk gezichtspunt te beschouwen, kom ik dus tot de volgende hypothese. Er bestaat onder bepaalde omstandigheden in de kleine circulatie een *hypertensie*, waarvan de oorzaak nog onbekend is en die men, naar analogie van de hypertensie in de groote circulatie met den naam *essentieele pulmonalishypertensie* zou kunnen bestempelen. Deze hypertensie kan aanleiding geven tot min of meer ernstige arteriolosclerotische veranderingen, waarbij tevens de groote takken van de arteria pulmonalis in verschillende mate arteriosclerotische veranderingen kunnen toonen. Evenals essentieele hypertensie in de groote circulatie niet in alle gevallen tot arteriosclerose leidt — behalve verhoogde druk zijn hierbij immers ook nog andere factoren van belang — kan men ook bij „essentieele pulmonalishypertensie” gevallen aantreffen, waarbij wél zeer sterke hypertrophie van het rechter hart bestaat, maar géén pulmonalissclerose. Daarnaast bestaan er dan talrijke voorbeelden, waarbij de verhoogde druk arterio- en arteriolosclerotische veranderingen, of een combinatie hiervan, in de arteria pulmonalis teweeg brengt. Bij de in het derde hoofdstuk beschreven gevallen was slechts een klein aantal der kleine vaatjes aangetast en bestond er tevens slechts een matige sclerose van de middelgrooten en groote takken der arteria pulmonalis.

Men heeft dus tot heden altijd onderscheid gemaakt tusschen „primaire” en „secundaire” pulmonalissclerose. Neemt men nu echter ook bij den eerstgenoemden vorm een hypertensie als oorzaak aan, dan vervalt daarmede dit onderscheid en is de pulmonalissclerose in alle gevallen secundair. Het zou zeker aanbeveling verdienen, voortaan, zonder nadere toevoeging, te spreken van

pulmonalissclerose, welke dan het gevolg van velerlei aandoeningen kan zijn.

Er rijzen nu dadelijk een aantal vragen en wel in de eerste plaats: hoe moet men zich die *essentiele pulmonalishypertensie* voorstellen? Hierbij stuit men natuurlijk op dezelfde moeilijkheden als bij de essentiele hypertensie in de groote circulatie. Men zou kunnen veronderstellen, dat er een kramptoestand of een verhoogde vaattonus van de longarteriolen bestaat, hetzij voortdurend, hetzij aanvalsgewijze. Voor deze laatste opvatting zou de anamnese kunnen pleiten. De patiënten geven niet zelden aan, dat ze last hebben van aanvallen van benauwdheid, welke veelal „asthma” genoemd worden. In verband hiermede is de mededeeling van Kuhlmann belangrijk, die een roentgenfilm van een patiënt gedurende een asthma-aanval had gemaakt en daarbij een kramptoestand van de longvaten — „Lungengefäßsperre” — in bepaalde gebieden meende waargenomen te hebben. Men kan zich indenken, dat een dergelijke kramp, wanneer deze zich meerdere malen herhaalt, via vermeerderden weerstand in de kleine circulatie, aanleiding kan geven tot hartshypertrophie en vaatveranderingen. Deze functioneele hypertensie zou dan later, zooals Steinberg het uitdrukt, „pulmonal fixiert” kunnen worden.

Ook Staemmler is op grond van zijn onderzoek tot de gevolgtrekking gekomen, dat er in bepaalde gevallen een primaire hypertensie in de kleine circulatie bestaat, welke in den beginne „funktionell bedingt”, maar later „anatomisch fixiert” kan zijn. Hij is hieromtrent zeer positief in zijn oordeel, maar gaat evenmin als Steinberg dieper in op de vraag, hoe men zich een dergelijke functioneele hypertensie zou moeten voorstellen.

Physiologen nemen aan, dat de longarteriën zeer zeker onder invloed van zenuwen staan, zooals onder anderen door Daly en Euler is aangetoond. De uitkomsten op pharmacologisch gebied zijn echter nogal tegenstrijdig en schijnen onder andere van de gebruikte concentraties in sterke mate afhankelijk te zijn. Daly en Euler vonden, dat prikkeling van het ganglion stellatum soms vasoconstrictie gaf, terwijl prikkeling van den cervicalen vagus nu eens sterke constrictie, dan weer dilatatie tot gevolg had. Veranderingen in de bronchiën traden hierbij niet op, zoodat deze uitkomsten niet aan een compressie van de longvenen, door contracties van de bronchiale spieren, geweten konden

worden. Bradford en Dean verkregen verhooging van den bloeddruk in de kleine circulatie — terwijl de tensie in de groote circulatie gelijk bleef en de hartactie niet versneld werd — door prikkeling van de periphere einden van de thoracale zenuwen D2 tot D7. Deze proefnemingen werden door anderen bevestigd, maar Brodie en Dixon meenden deze bloeddrukverhooging toe te moeten schrijven aan een vermeerdering van de „cardiac output”, ten gevolge van prikkeling van den sympathicus. Möllgaard verkreeg in de arteria pulmonalis, bij prikkeling van den thoracalen sympathicus, drukverhooging van 40%.

Uit al deze proeven blijkt dus, dat de druk in de longslagaderen — althans bij zoogdieren — zeker ook afhankelijk is van de nerveuse innervatie. Bij den mensch echter is hiervan slechts weinig bekend en Brenner is dan ook van meening, dat de vasomotorische zenuwen van weinig of geen belang zijn voor de regulatie van den druk in den kleinen bloedsomloop. In ieder geval blijft de oorzaak voor het tot stand komen van een primaire pulmonalishypertensie vrij duister, al geven wellicht de uitkomsten van bovengenoemde physiologen eenigszins aan, in welke richting de oplossing van dit probleem moet worden gezocht. Wellicht is het mogelijk, dat spasmus of verhoogde vaattonus van de longarteriolen kan ontstaan ten gevolge van een stoornis in de periphere of centrale innervatie, of wel op den bodem van een allergische reactie.

In het geval van Steinberg bestond er bovendien een vergroting van de schildklier en deze was daarom geneigd, verband te zoeken tusschen een hyperfunctie van dit orgaan en de hypertrophie van het rechter hart, via een verhoogden sympathicotonus. Bij de in hoofdstuk III beschreven patiënten bestonden menstruatiestoornissen, zoodat misschien de geslachtsklierhormonen van invloed zouden kunnen zijn, maar met eenige zekerheid kan men daaromtrent natuurlijk niets zeggen.

Al is dit gedeelte van het vraagstuk dus nog in duister gehuld, toch mag men wel met vrij groote waarschijnlijkheid veronderstellen, dat de primaire pulmonalishypertensie — met daarbij voorkomende sclerose van de groote en kleine takken van de arteria pulmonalis — vaker voorkomt dan men tot nu toe heeft vermoed, omdat vele gevallen wegens pleurale adhaesies of wegens gering emphyseem tot de „secundaire” pulmonalissclerose gerekend zijn. Zoo zou men zich bij voorbeeld in het zesde geval kunnen voorstellen,

dat de pneumonie ten gevolge van een bestaande slechte circulatie moeilijk werd geresorbeerd en dus niet omgekeerd, dat de carnificatie tot een belemmering van de circulatie had geleid. Door deze carnificatie werd immers slechts een klein gedeelte van de circulatie gestoord. Als steun voor deze opvatting zou men verder ook de te nauwe aorta kunnen aanvoeren. Van jongs af aan had de slechte circulatie in de longen bestaan, waardoor er minder bloed dan gewoonlijk naar het linker hart werd toegevoerd.

Voorts lijkt het mij waarschijnlijk, dat ook het indertijd door Heymans van den Bergh en later door Mieremet beschreven geval, tot deze groep van aandoeningen moet worden gerekend. De redenen welke hier ter verklaring van de rechtszijdige hartshypertrophie werden aangevoerd, zijn, naar het mij voorkomt, min of meer gedwongen en zouden beter door het begrip primaire pulmonalishypertensie vervangen kunnen worden.

Een tweede vraag, welke zich dadelijk opdringt, is de volgende. Er wordt in de litteratuur vrij algemeen gezegd, dat bij een mitralisstenose — wanneer deze aanleiding geeft tot sclerose van de longarteriën — vooral de groote en middelgroote takken zijn veranderd en de kleinere geen afwijkingen toonen. Wanneer nu de verhoogde druk bij de primaire pulmonalissclerose wél aanleiding zou geven tot arteriolosclerose, waarom vindt men deze dan bij een mitralisstenose niet? Het antwoord hierop is gegeven door Parker en Weiss, Tosetti, Steinberg en anderen, die in dergelijke gevallen wel degelijk aan de kleine vaatjes arteriolosclerotische veranderingen hebben waargenomen. Daar komt nog bij, dat de hartshypertrophie bij de pulmonalissclerose als regel nooit zóó sterk is als bij een „essentieele pulmonalishypertensie”. Het is heel goed denkbaar, dat de mate van drukverhooging van zeer groote beteekenis is.

Nog een derde vraag wil ik trachten te beantwoorden. Hoe moet men zich voorstellen, dat het emphyseem, dat bij drie van de in hoofdstuk III beschreven gevallen gevonden werd, ontstaan is en welke beteekenis zou men daaraan, in het licht van de theorie der primaire pulmonalishypertensie moeten hechten? Dat het emphyseem hier niet als oorzaak in aanmerking kan komen, is reeds eerder besproken, maar hoe is dit dan wel te verklaren? Met zekerheid durf ik geen antwoord hierop te geven; vermoedelijk hebben daartoe meerdere factoren meegewerkt. In de eerste plaats

bestond hier een bemoeijlikte circulatie in de arteria pulmonalis, terwijl tevens de arteriae bronchiales soms een sterk vernauwd lumen bezaten. Wellicht zijn hierdoor atrophie en verminderde weerstand van de wanden der alveolen ontstaan. Münzer wil zelfs — althans in een deel van de gevallen — het longemphyseem verklaren door „capillairsclerose”, waardoor een aantal tusschenschotten zou verdwijnen. Zoover zou ik geenszins willen gaan, maar dat de vaatwandveranderingen invloed gehad hebben, lijkt me zeker niet onaannemelijk. Daar komt nog bij, dat er waarschijnlijk geforceerde ademhalingsbewegingen — naar den thorax te oordeelen vooral inspiratoir — hebben plaats gehad, welke ook aan het tot stand komen van het emphyseem medegewerkt zullen hebben. Ook kan er tijdens het leven — gelet op de op asthma lijkende aanvallen — af en toe een kramp van de bronchiale spieren bestaan hebben, waardoor tijdens de exspiratie verhoogde druk in de alveolen is ontstaan en zodoende het emphyseem in de hand gewerkt werd.

Samenvattend kan dus gezegd worden, dat de hypothese van de pulmonalishypertensie zeer zeker niet alle moeilijkheden met één slag kan oplossen. Misschien is eerder het tegenovergestelde het geval, doordat deze hypothese een aantal nieuwe vragen doet rijzen, waarop het antwoord evenmin gemakkelijk is te geven. Het groote voordeel is echter, dat verschillende afwijkingen, welke vroeger als afzonderlijke, zelfstandige aandoeningen werden opgevat, nu vanuit een gemeenschappelijk gezichtspunt beschouwd kunnen worden. Al zijn daarmee nieuwe problemen gesteld, toch biedt deze hypothese wellicht de mogelijkheid om nader tot de oplossing er van te geraken en om de richting aan te geven waarin deze moet worden gezocht.

SAMENVATTING.

In het eerste hoofdstuk wordt een kort overzicht gegeven van de verschillende opvattingen over vorm, ontstaanswijze en oorzaak der arteriosclerose in het algemeen. Tevens is hier iets medegedeeld over de vele pogingen, welke door tal van onderzoekers zijn aangewend om deze aandoening bij proefdieren te verwekken.

In het tweede hoofdstuk volgt een uitvoerige bespreking over sclerose van de longslagader. Men onderscheidt drie vormen van pulmonalissclerose: 1. de seniele vorm, welke op hoogen leeftijd — boven 70 jaar — vrij regelmatig voorkomt; 2. de secundaire vorm, welke door drukverhooging in de kleine circulatie tot stand komt, tengevolge van afwijkingen in hart of longen; 3. de zoo-genaamde „primaire pulmonalissclerose”, welke meestal als een morbus sui generis wordt beschouwd.

Uitvoerig wordt de litteratuur over dezen laatsten vorm besproken. Daarbij blijkt, dat sommige gevallen, welke vroeger tot de primaire pulmonalissclerose werden gerekend, op een ontstekingachtige aandoening van de kleine vaatjes berusten en dus zeker van secundairen aard zijn. Er blijven echter een aantal gevallen over, waarvan de oorzaak nog volkomen duister is en op welke de benaming „sclerosis arteriae pulmonalis primaria” voorloopig toepasselijk blijft.

Het clinische beeld van patiënten met een dergelijke aandoening wordt kort geschetst. Aan deze ziekte wordt vaak den naam *Ayerza* verbonden. Deze Zuid-Amerikaansche clinicus had patiënten waargenomen met hevigen ademnood en zeer donkere cyanose, door hem „cardiacos negros” genoemd, die bleken te lijden aan een luetische aandoening van de kleine takjes der longarteriën. Te recht zou men daarom van het „syndroom van *Ayerza*” kunnen spreken, maar het is verkeerd de benaming „ziekte van *Ayerza*” te gebruiken voor de autochthone primaire pulmonalissclerose, waarover deze onderzoeker zelf niet heeft gerept.

In het derde hoofdstuk wordt verslag gedaan over vier zekere en twee twijfelachtige gevallen van primaire pulmonalissclerose, gedurende de laatste 15 jaar door Prof. Dr. L. P o l a k D a n i ë l s

in de afdeelig voor inwendige geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Groningen waargenomen en in het Pathologisch Anatomisch Laboratorium aldaar ter obductie gekomen. Bij de vier zekere gevallen werd zeer sterke hypertrophie van het rechter hart gevonden, waarvoor geen oorzaak kon worden aangetoond. Er bestonden wel sclerotische veranderingen in de arteria pulmonalis en hare vertakkingen, maar deze waren in de kleine vaatjes toch niet van dien aard, dat daardoor een drukverhooging in de kleine circulatie kon worden verklaard.

In het vierde hoofdstuk worden de eigen dierproeven besproken, die ten doel hadden om de werking op de longvaten na te gaan van kunstmatig verhoogden bloeddruk in de kleine circulatie. Door intraveneuse inspuitingen van paraffine bij konijnen werden na geruimen tijd vaatveranderingen verkregen, — verdikking van de media, toeneming van het elastische weefsel in de intima en soms beginnende hyaline degeneratie — welke eenigszins op arteriolo-sclerosis geleken. Werd de op dergelijke wijze in de longcirculatie tot stand gekomen bloeddrukverhooging gepaard met kunstmatige hypercholesterinaemie, dan onstond in de groote takken der arteria pulmonalis zeer duidelijke cholesterinesclerose. De infiltratie met lipoiden in den wand der longslagader bleek dan veel sterker te zijn dan die bij de contrôledieren, welke uitsluitend cholesterine kregen.

Het vijfde hoofdstuk tenslotte is gewijd aan eenige beschouwingen over de pathogenese der primaire pulmonalissclerose. Men heeft tot dusver vrij algemeen de sclerotische veranderingen als primair beschouwd en de hypertrophie van den wand van de rechter kamer als gevolg daarvan. Bij de zelf waargenomen gevallen echter konden de vaatafwijkingen geen bevredigende verklaring geven voor de rechtszijdige hartshypertrophie. Daar het veel waarschijnlijker is, dat de vaatveranderingen bij de primaire pulmonalissclerose, evenals die bij de secundaire, als een gevolg moeten worden opgevat van een verhoogden druk in de kleine circulatie, blijft vrijwel niet anders over dan aan te nemen, dat deze hooge druk berust op een door functioneele stoornis — bij voorbeeld vaatkramp — tot stand gekomen weerstand in de longarteriolen. Het ziektebeeld der primaire pulmonalissclerose zou dan dus berusten op *essentiele hypertensie in de kleine circulatie*.

Deze theorie van een primaire drukverhooging in de arteria pulmonalis vindt steun in het feit, dat er ook gevallen bekend zijn,

waarbij wel een sterke hypertrophie van het hart gevonden werd, doch geen sclerotische vaatveranderingen. Wellicht komt een dergelijke primaire hypertensie in de arteria pulmonalis vaker voor, dan men op grond van het geringe aantal zuivere gevallen van primaire pulmonalissclerose zou verwachten. Het is immers zeer goed mogelijk, dat een aantal gevallen van essentieele hypertensie in de kleine circulatie niet als zoodanig worden herkend, omdat men al te veel de neiging heeft om hypertrophie van het rechter hart te wijten aan emphyseem of aan adhaesieve pleuritis, ook als deze zeer licht zijn.

Van dit standpunt uit bezien, zouden dus ook de gevallen van primaire pulmonalissclerose eigenlijk van secundairen aard zijn, en zou men het klinische begrip „primaire pulmonalissclerose” misschien beter kunnen vervangen door „*primaire pulmonalis-hypertensie*”.

Zoo leiden deze beschouwingen — zij het langs anderen weg — tot dezelfde opvatting, welke Steinberg, Ciechanowsky en Staemler over de sclerosis arteriae pulmonalis primaria huldigen, met dit verschil evenwel, dat bovenstaande beschouwingen een steun vinden in het hier meegedeelde proefondervindelijk onderzoek.

SUMMARY.

The first Chapter gives a brief survey of the different opinions about the morphology, pathogenesis and aetiology of arterio-sclerosis in general, besides a short review of the attempts made by many researchers to produce this disease in animals.

The second Chapter contains a circumstantial discussion about the sclerosis of the pulmonary artery. Three forms of sclerosis arteriae pulmonalis are to be distinguished: 1. the senile form, which regularly occurs in old age (over 70 years of age); 2. the secondary form, which is caused by pulmonary hypertension in consequence of affection of the heart or lungs; 3. the so-called „sclerosis arteriae pulmonalis primaria”, which had generally been considered a „morbus sui generis”.

The literature of last-mentioned form had been amply discussed. It appears that some cases, which were formerly classed with primary pulmonalis sclerosis, prove to be inflammatory lesion of the smaller vessels, and are therefore secondary. However, a number of cases remain, the cause of which is as yet absolutely unknown and to which the name „sclerosis arteriae pulmonalis primaria” is provisionally applicable. The clinical aspect of patients, having a similar affection, is briefly discussed. In connection with this disease the name of A y e r z a is often mentioned. This South-American clinician had observed a number of patients who showed a violent dyspnoea and very dark cyanosis („cardiacos negros”). It appeared that they were suffering from a syphilitic affection of the little pulmonary vessels. So the term A y e r z a 's syndrome may justly be used, but it is not correct to speak of „A y e r z a 's disease” in the case of primary pulmonalis sclerosis, for this clinician never mentioned this affection.

The third Chapter contains an account of four obvious and two dubious cases of primary pulmonalis sclerosis. These patients were observed during the last 15 years in the clinical hospital for internal diseases of the „Academisch Ziekenhuis” at Groningen, by Prof. Dr. L. P o l a k D a n i ë l s. They were all dissected in the laboratory for morbid anatomy at Groningen. In the four obvious cases was found hypertrophy of the right ventricle, the cause of

which could not be accounted for. There was indeed sclerosis of the pulmonary vessels, but in the little arteries this lesion was not so extensive that it could be considered as the cause of hypertension in the pulmonary circulation.

In the fourth Chapter my own experiments are discussed. The object of these experiments was to examine the influence of artificial pulmonary hypertension on the pulmonary vessels. The intravenous paraffin injection on rabbits caused alterations in the vessels after some time — thickening of the media, increase of the elastic tissue in the intima and sometimes hyaline degeneracy — which looked like arteriolosclerosis. When the hypertension, obtained in this way, was combined with artificial hypercholesteremia the pulmonary artery showed an unmistakable „cholesterol sclerosis”. It was evident that the infiltration of lipoids in the wall of the arteria pulmonalis was much more extensive than in the normal animals, to which only Cholesterol was administered.

The fifth Chapter is devoted to some observations about the pathogenesis of the „sclerosis arteriae pulmonalis primaria”.

Up to now the sclerotic alterations have generally been considered as primary, and the hypertrophy of the right ventricle as a consequence of it.

In the cases examined by myself, however, the alterations in the arteries could not give a satisfactory explanation of the hypertrophied right ventricle. As it is much more likely that the sclerotic lesions in the primary pulmonalis sclerosis — just as in the secondary form — are to be considered as the consequence of a pulmonary hypertension, there is only one thing to be supposed, namely, that this hypertension is due to a functional disorder — for instance a spasm of the pulmonary vessels — which causes a recoil in the pulmonary circulation. So the symptoms of sclerosis arteriae pulmonalis primaria point to an essential pulmonary hypertension. This theory of a primary hypertension in the pulmonary circulation is supported by the fact that there are also noted cases in which was found a hypertrophied right ventricle, but no sclerotic alterations in the vessels.

Perhaps a similar primary pulmonary hypertension occurs more frequently than would be expected, owing to the small number of cases of primary pulmonalis sclerosis. It may be that a few cases of primary pulmonary hypertension have not been recognised

as such, because one is too much inclined to attribute hypertrophy of the right ventricle to emphysema or pleuritis adhaesiva, though the latter may be very inconsiderable.

Seen from this point of view the cases of primary pulmonalis sclerosis are likely to be secondary and perhaps it would be better to use the term „primary pulmonary hypertension” instead of primary sclerosis. So this way of reasoning leads — but in a different way — to the same opinion as that of Steinberg, Ciechanowsky and Staemmler about sclerosis pulmonalis primaria, with this difference, however, that the inferences mentioned above are supported by the experimental investigations described.

RÉSUMÉ.

Le premier chapitre de cette thèse est consacré à un précis bref concernant la morphologie, la pathogénèse, l'étiologie et les recherches expérimentales de l'artériosclérose en général.

Ensuite, le deuxième chapitre passe en revue toutes les notions actuelles de la sclérose de l'artère pulmonaire. Communément on discerne trois formes de cette affection: 1^o la forme sénile, se manifestant presque régulièrement à un âge avancé; 2^o la forme secondaire, résultant de l'hypertension dans la circulation pulmonaire à cause de certaines lésions du coeur ou des poumons; 3^o la forme, dite „sclérose primitive de l'artère pulmonaire”, comprenant une entité morbide à part.

La bibliographie de cette forme idiopathique est mentionnée en détails. Il en résulte de cette revue que plusieurs cas, considérés autrefois comme faisant partie du groupe de la sclérose primitive, montrèrent plus tard une affection inflammatoire dans les petites artères intrapulmonaires, ainsi qu'il faut mieux les attribuer à la forme secondaire des lésions sclérotiques. En dehors de ces cas il en reste un nombre de scléroses primitives pures, — dont l'étiologie fait encore défaut — qui peuvent être rangés sous le nom „sclerosis arteriae pulmonalis primaria”.

Le tableau clinique des malades appartenant à cette catégorie est esquissé brièvement. Fréquemment on a associé à cette maladie le nom d' *Ayerza*. Ce savant argentin avait observé quelques malades affectés de dyspnée violente et de cyanose extrêmement foncée, nommés par lui „cardiacos negros”. Il se révéla, que ces personnes souffraient d'une affection syphilitique des artérioles intrapulmonaires. Conformément on pourrait parler à bon droit du „syndrome d' *Ayerza*”, mais il est tout à fait erroné de se servir de la locution „maladie d' *Ayerza*”, dans le cas d'une sclérose primitive pulmonaire, parce qu' *Ayerza* lui-même n'a jamais touché un mot de cette affection.

Dans le troisième chapitre sont rapportés les quatre cas certains et les deux douteux de sclérose primitive de l'artère pulmonaire, observés pendant les quinze dernières années par le Prof. Dr. L. Polak Daniels à l'hôpital académique de Groningue et

autopsiés au laboratoire d'anatomie pathologique en ce même lieu. Tous ces quatre cas certains furent caractérisés par une hypertrophie très évidente du coeur droit, sans que l'examen à l'oeil nu put en révéler la causalité. Bien qu'ils y eurent quelques lésions sclérotiques dans l'artère pulmonaire et ses ramifications, celles-ci ne purent nullement expliquer l'hypertension très distincte dans la petite circulation.

La quatrième partie de cette étude s'occupe des expériences que j'ai exécutées, dans l'intention d'examiner l'influence d'une hypertension artificielle dans la petite circulation sur les artères pulmonaires. Au moyen d'injections intraveineuses de paraffine à des lapins, j'ai obtenu après un certain temps des lésions des artérioles pulmonaires, ressemblant de beaucoup à l'artériolo-sclérose et se composant d'épaississements de la tunique moyenne, d'une augmentation très nette des fibres élastiques de la tunique interne et quelques fois d'une dégénération hyaline légère. Lorsque cette hypertension artificielle dans la petite circulation fut combinée avec l'hypercholestérolémie factice, il se trouva dans les branches principales de l'artère pulmonaire des lésions sclérotiques très manifestes. Cette infiltration lipoidique de la paroi de l'artère pulmonaire excéda fortement celle des animaux témoins, nourris eux-aussi de cholestérol, mais non injectés de paraffine.

Enfin, dans le dernier chapitre est discuté largement la pathogénèse de la sclérose primitive de l'artère pulmonaire. Certes, les lésions sclérotiques dans cette affection ont été considérées jusqu'au dernier temps comme primaires, tandis que l'hypertrophie du coeur droit serait secondaire. Cependant, en examinant les cas de sclérose primitive mentionnés dans le troisième chapitre je n'ai point pu démontrer des lésions assez graves pouvant suffisamment expliquer l'hypertrophie du coeur droit très notoire. C'est pour cela qu'il serait pourtant plus vraisemblable que ces lésions sclérotiques ne soient pas la *cause* de l'hypertension pulmonaire mais plutôt *l'effet*, précisément donc de même comme dans la sclérose secondaire de l'artère pulmonaire.

Mais comment expliquer alors cette hypertension dans la petite circulation? Sans doute il faut admettre que la génèse reste assez obscure. Néanmoins on peut supposer que l'hypertension pulmonaire est causé par une résistance d'origine fonctionnelle, par exemple par un spasme des artérioles pulmonaires. Le fait qu'il

y a des cas d'hypertrophie du coeur droit, sans qu'on y trouve des lésions sclérotiques dans l'artère pulmonaire, plaide en faveur de cette théorie d'une *hypertension pulmonaire essentielle*.

Bien qu'on admette généralement que la sclérose primitive de l'artère pulmonaire soit une maladie rare, rien ne s'oppose à la supposition qu'une telle hypertension primitive se produit peut-être plus fréquemment dans la petite circulation, surtout parce qu'on est trop enclin à attribuer la cause de l'hypertrophie du coeur droit à un emphysème pulmonaire peu important ou des adhérences pleurales si minimes qu'elles soient.

Considérés de ce point de vue tous les cas de sclérose primitives pulmonaires seraient indubitablement de nature secondaire. En clinique mieux vaut peut-être de remplacer la locution „sclérose primitive de l'artère pulmonaire" par la théorie de l'*hypertension pulmonaire essentielle*.

A la fin de ces réflexions je me sens d'accord avec l'opinion de Steinberg, Ciechanowsky et Staemmler, bien que ces auteurs y soient aboutis d'une manière toute différente. En tout cas je suis d'avis que les considérations susdites s'appuient convenablement sur les résultats de mes recherches expérimentales.

ZUSAMMENFASSUNG.

Im ersten Kapitel wird ein kurzes Referat gegeben von den verschiedenen Anschauungen in Bezug auf Form, Entstehungsart und Ursache der Arteriosklerose im allgemeinen. Zugleich wird einiges mitgeteilt über die Versuche diese Krankheit experimentell zu erzeugen.

Im zweiten Kapitel folgt eine ausführliche Auseinandersetzung über Sklerose der Lungenschlagader. Man unterscheidet drei Formen von Pulmonalissklerose. Erstens die senile Form, welche im hohen Alter — über 70 Jahre — ziemlich regelmässig vorkommt, 2. die sekundäre Form, welche entsteht durch Druckerhöhung in der kleinen Zirkulation zufolge Abweichungen in Herz oder Lungen; 3. die sogenannte „primäre Pulmonalissklerose“, welche meistens als „*morbus sui generis*“ aufgefasst wird.

Ausführlich wird die Literatur über diese letzte Form referiert. Dabei stellt es sich heraus, dass einige Fälle, welche vorhin gewiss bei der primären Pulmonalissklerose untergebracht wurden, auf eine entzündliche Affektion der kleinen Gefäße zurückzuführen sind. Es bleibt aber eine gewisse Zahl von Fällen, deren Ursache noch vollkommen unklar ist und welche vorläufig den Namen „*Sclerosis arteriae pulmonalis primaria*“ beibehalten können.

Von der Symptomatologie bei den Patienten die an dieser Krankheit leiden, wird ein kurzer Abriss gegeben. Bei dieser Affektion wird oft der Name *Ayerza* genannt. Dieser Süd-Amerikanische Kliniker hat Patienten wahrgenommen mit heftiger Atemnot und sehr dunkler Cyanose, welche er „*Cardiacos negros*“ genannt hat. Es wurde bei diesen Kranken eine luetische Affektion der kleinen Aeste der Lungenarterien gefunden. Deshalb würde man mit Recht sprechen können von dem *Ayerza'schen* Syndrom. Es ist aber falsch den Namen „*Ayerza'sche Krankheit*“ anzuwenden für die autochthone primäre Pulmonalissklerose, worüber dieser Forscher selbst nichts gesagt hat.

Im dritten Kapitel werden vier sichere und zwei zweifelhafte Fälle von primärer Pulmonalissklerose behandelt, welche während der letzten 15 Jahre von Prof. dr. L. Polak Daniels in der Abteilung für Innere Medizin des Akademischen Krankenhauses

zu Groningen wahrgenommen und im Pathologisch Anatomischen Laboratorium obduziert wurden. Bei den vier sicheren Fällen wurde eine sehr starke Hypertrophie des rechten Herzens gefunden, wofür keine Ursache gezeigt werden konnte. Wohl waren sklerotische Veränderungen in der Arteria pulmonalis und ihren Verzweigungen da, aber diese waren auch in den kleinen Aesten nicht dermaszen ausgestaltet, dasz sie eine zureichende Erklärung bieten konnten für eine Druckerhöhung in der kleinen Zirkulation.

Im viertem Kapitel werden Tierversuche besprochen, die Verfasser selbst eingestellt hat, um die Auswirkung eines artifiziell erhöhten Blutdrucks in der kleinen Zirkulation auf die Lungengefäße zu studieren. Mittels intravenöser Injektionen von Paraffin bei Kaninchen wurden nach geraumer Zeit Gefäßabänderungen erzeugt — Verdickung der Media, Zunahme des elastischen Gewebes in der Intima und bisweilen anfangende hyalin Degeneration — welche einigermaßen der Arteriosklerose ähnelten. Wurde die in dieser Weise in der Lungenzirkulation entstandene Blutdruckerhöhung kombiniert mit kunstmässiger Hypercholesterinämie, so trat in den groszen Aesten der Arteria pulmonalis eine sehr deutliche Cholesterinsklerose auf, die bei den Versuchstieren viel ausgesprochener war als bei den Kontrolltieren, welchen nur Cholesterin verabreicht wurde.

Das fünfte Kapitel schlieszlich ist einigen Betrachtungen über die Pathogenese der primären Pulmonalissklerose gewidmet. Man hat bis dahin ziemlich einstimmig die sklerotischen Veränderungen als primär betrachtet und als Ursache der Hypertrophie der Wand des rechten Kammers. Bei den selbst wahrgenommenen Fällen jedoch konnten die Gefäßabweichungen keine befriedigende Erklärung für die rechtsseitige Hypertrophie des Herzens geben. Da es viel wahrscheinlicher ist, dasz die Gefäßveränderungen bei der primären Pulmonalissklerose, genau wie bei der sekundären, einem erhöhten Druck in der kleinen Zirkulation zugeschrieben werden müssen, können wir fast nicht umhin anzunehmen, dasz dieser hohe Druck auf einem Widerstand in den Lungenarteriolen beruht, welcher durch eine funktionelle Störung — z.B. Gefäßkrampf — zustande gekommen ist. Die Symptomatologie der primären Pulmonalissklerose würde dann auf essentieller Hypertension der kleinen Zirkulation beruhen.

Dieser Theorie einer primären Druckerhöhung in der Arteria

pulmonalis wird Anhalt geleistet durch die Tatsache, dasz man auch Fälle wahrgenommen hat, wobei sich wohl eine starke Hypertrophie des Herzens, jedoch keine sklerotischen Gefäßveränderungen vorfanden. Vielleicht kommen mehr dergleiche Fälle von primärer Druckerhöhung in der Arteria pulmonalis vor, als man, die geringe Anzahl von Fällen von unverdächtigter primärer Pulmonalissklerose in Betracht genommen, annehmen würde. Es ist sehr wohl möglich, dasz eine Anzahl von Fällen von essentieller Druckerhöhung in der kleinen Zirkulation nicht als solche erkannt werden, weil man allzuviel die Neigung hegt die Hypertension des rechten Herzens einem Emphysem oder einer adhäsiven Pleuritis, auch wenn diese ganz geringfügig sind, zuzuschreiben.

Von diesem Standpunkt aus betrachtet, würden also auch Fälle von primärer Pulmonalissklerose tatsächlich von sekundärer Art sein und es empfiehlt sich vielleicht den klinischen Begriff „primäre Pulmonalissklerose“ durch „primäre Druckerhöhung der Arteria pulmonalis“ zu ersetzen.

So führen diese Betrachtungen — sei es auf anderen Wegen — zu denselben Auffassungen, welche Steinberg, Ciechanowsky und Staemmler über die „Sclerosis arteriae pulmonalis primaria“ huldigen, nur mit diesem Unterschied, dasz obenstehende Betrachtungen Rückhalt finden in der hier mitgeteilten Experimentaluntersuchung.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITTERATUUR.

- Adler J. und Hensel, O.: „Ueber intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchenaorta“. Dtsche Med. Wochenschr. 1906, No. 45, blz. 1826.
- Amato, L. D': „Weitere Untersuchungen über die von den Nebennieren-Extrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe.“ Berliner Klin. Wochenschr. 1906, No. 34, blz. 1131.
- Anitschkow, N.: Comptes Rend. d. l. IIe Conf. Int. d. Path. Geogr., 1934;
- „Ueber die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen.“ Ziegl. Beitr. 1914, No. 59, blz. 306;
- „Ueber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholestearinsteatose“. Ziegl. Beitr. 1913, No. 56, blz. 379.
- „Zur Aetiologie der Atherosklerose.“ Virch. Arch. 1924, Bd. 249, blz. 73.
- „Einige Ergebnisse der experimentellen Atheroskleroseforschung.“ Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch. 1925, 20. Tag. blz. 149.
- und Chalатов, S.: „Ueber experimentelle Cholestearinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse.“ Centr.bl. 1913, Bd. 24, blz. 1.
- Antenucci, A. J.: „Ueber Pulmonalsklerose.“ Wien. Arch. f. Inn. Med. 1935, No. 26, blz. 197 en 459.
- Arrilaga, C. F.: „Sclérose de l'artère pulmonaire secondaire à certains états pulmonaires chroniques.“ Arch. d. Maladies d. Coeur. 1913, blz. 518.
- Aschoff, L.: „Ein Beitrag zur Myelinfrage.“ Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch. 1906, 10. Tag. blz. 166.
- „Zur Morphologie der Lipoiden Substanzen.“ Ziegl. Beitr. 1910, Bd. 47, blz. 1.
- „Ueber Atherosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Beihefte zur Mediz. Klin. 1908, Heft 1.
- „Arteriosklerose.“ Beihefte zur Mediz. Klin. 1914, Heft 1.
- Diskussionsbemerkung: Dtsche Med. Wochenschr. 1909, no. 22, blz. 996.
- Diskussionsbemerkung: Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch., 1904, 8. Tag. blz. 176.
- Aust, C.: „Casuistischer Beitrag zur Sklerose der Lungenarterie.“ Münch. Med. Wochenschr. 1892, No. 39, blz. 689.
- Baily, C.: „Atheroma and other lesions produced in rabbits by cholesterolfeeding.“ The Journ. o. exp. Med. 1916, No. 23, blz. 69.
- Ballantyne: zie Ljungdahl.

- B a l o, J. v.: „Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle Arteriosklerose." Frankf. Zeitschr. 1938, dl. 2, Bd. 52, blz. 205.
- „Die Wirkung des Thyroxins auf die Arterien." Ziegl. Beitr. 1939, Bd. 102, H. 2, blz. 341.
- B a r a c h, F.: „Ueber das Vorkommen von Duerckschen Fasern in der Gefäßwand und deren Funktion bei Arteriosklerose." Ziegl. Beitr. 1911, Bnd. 50, blz. 71.
- B e i t z k e, H.: „Zur Entstehung der Atherosklerose." Virch. Arch. 1928, Bd. 267, blz. 625.
- In A s c h o f f's leerboek.
- B e n s o n, S m i t h e n S e m e n o w: „Experimental arteritis and arteriosclerosis associated with streptococcal inoculations." Arch. o. Pathol. 1931, No. 12, blz. 924.
- B o s, J. R.: „Experimenteel onderzoek over het ontstaan van het haemorrhagische longinfarct." Diss. Groningen 1914.
- B r a d f o r d a n d D e a n: geciteerd volgens D a l y.
- B r e d t, H.: „Die primäre Erkrankung der Lungenschlagader in ihren verschiedenen Formen." Virch. Arch. 1932, Bd. 284, blz. 126.
- „Primäre Pulmonalsklerose bei Jugendlichen." Münch. Med. Wochenschr. 1939, No. 2, blz. 78.
- B r e n n e r, O.: „Pathology of the vessels of the pulmonary circulation." Arch. o. Int. Medicine. 1935, Vol. 56, No. 2, blz. 211; No. 3, blz. 457; No. 4, blz. 724; No. 5, blz. 976; No. 6, blz. 1189.
- B r o d i e a n d D i x o n: geciteerd volgens D a l y.
- B r ü n i n g, H.: „Untersuchungen über das Vorkommen der Angiosklerose im Lungenkreislauf." Ziegl. Beitr. 1901, Bd. 30, blz. 457.
- B r y a n t, J. H. e n H a l e W h i t e, W.: „A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis in a child aged six months." Guy's Hospital Rep. 1901, Blz. 17.
- B ü r g e r, M.: „Der Cholesterinhaushalt beim Menschen." Ergebn. d. Inn. Med. und Kinderheilk. 1928, Bd. 34, blz. 583.
- C h a l a t o w, S.: „Bemerkungen zu den Arbeiten über die sogenannte experimentelle Cholesterinsteatose oder experimentelle Cholesterin Krankheit des Kaninchens und anderer Tiere." Virch. Arch. 1929, Bd. 272, blz. 691.
- C i e c h a n o w s k y, S.: „Recherches sur la sclérose de l'artère pulmonaire et de ses branches de division." Ann. d. Méd. 1938, T. 44, No. 4, blz. 365.
- C o h n h e i m: Allgemeine Pathologie. 1877, blz. 365.
- C o x, W. H.: „Experimentelle Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lungenentzündung." Ziegl. Beitr. 1889, No. 5, blz. 401.
- D a l y, I. d e B u r g h: „Reactions of the pulmonary and bronchial blood vessels." Physiological Reviews. 1933 no. 2, bldz. 149.

- Dirken, M. N. J.: „Over de periphäre regulatie der ademhaling door inwerking van koolzuur op het zenuwweefsel in de longen.” Diss. Groningen 1937.
- Dick, MacDonald: „The respiratory and circulatory responses to intravenous oxygen and their relation to anoxaemia.” *Am. Journ. o. Physiol.* 1939, Bd. 127, blz. 228.
- Dittrich, E.: Naar Posselt en Ljungdahl.
- Dominguez, R.: „Experimental atherosclerosis and bloodpressure in the rabbit.” *The Journ. o. exp. Med.* 1927, blz. 463.
- Duff, G.: „The nature of experimental cholesterol-arteriosclerosis in the rabbit.” *Arch. o. pathol.* 1936, vol. 22, No. 2, blz. 161.
- Durante: naar Ljungdahl.
- Dijkstra, O. H.: „De topographie en de pathogenese der arteriosclerose.” Diss. Groningen 1929.
- Ehlers, H. W.: „Zur Histologie der Arteriosklerose der Pulmonalarteriën.” *Virch. Arch.* 1904, Bd. 178, blz. 427.
- Eisenmenger: „Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewand des Herzens”. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1897, dl. 32, suppl., blz. 1.
- Eppinger, H. und Wagner, R.: „Zur Pathologie der Lunge.” *Wien. Arch. f. inn. Med.* 1920, blz. 83.
- Erb, Jr., W.: „Ueber experimentell erzeugte Arterienerkrankung beim Kaninchen.” 21. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1904, blz. 110.
- Faber, A.: „Die Arteriosklerose,” Jena 1912.
- Fahr, Th.: „Ueber die Beziehungen von Arteriosklerose, Hypertonie und Herzhypertrophie.” *Virch. Arch.* 1922, Bd. 239, blz. 41.
- „Beiträge zur experimentellen Atherosklerose.” *Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch.* 15. Tag. 1912, blz. 234.
- Fineberg, M. en Wiggers, C. J.: „Compensation and failure of right ventricle.” *Am. Heart Journ.* 1936, No. 11, blz. 255.
- Fischer, B.: „Zur Frage der experimentellen Arterionekrose durch Adrenalin Injektionen.” *Berl. Klin. Wochenschr.* 1907, blz. 262.
- „Ueber Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen.” *Verh. d. Kongr. f. inn. Med.* 1905, No. 22, blz. 235.
- Fischer, W.: *Dtsche Med. Wochenschr.* 1909, No. 22, blz. 996.
- „Die Sklerose der Lungenarterien und ihre Entstehung.” *Dtsch Arch. f. klin. Med.* 1909, Bd. 97, blz. 230.
- Freys: „Ueber primäre Sklerose der Pulmonalarterien.” *Klin. Wochenschr.* 1923, No. 13, blz. 616.
- Friedländer: naar Jores.
- Froboese, C.: „Intimaverfettung und Skleratherose der Aorta.” *Centr. bl.* 1921, No. 31, blz. 225.
- Gerhardt: „Ueber die Compensation von Mitralfehlern.” *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* 1901, Bd. 45, blz. 186.
- Goedel, A.: „Zur Kenntnis der Hypertrophie des rechten Herzens und schwerer Kreislaufstörung infolge Verödung der Lungen-schlagaderperipherie.” *Virch. Arch.* 1930, Bd. 277, blz. 507.

- Goldschmidt: Compt. Rend. d. l. IIe Conf. Int. d. Path. Géogr. Utrecht, 1934, blz. 511.
- Groedel: „Ueber den Wert der Blutdruckmessung für die Behandlung der Arteriosklerose.“ Verhandl. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904, Blz. 113.
- Hart, C.: „Ueber die isolierte Sklerose der Pulmonalarterie.“ Berl. Klin. Wochenschr. 1916, No. 12, blz. 304.
- Harvey, W.: „Die Ursache der Arteriosklerose.“ Virch. Arch. 1909, Bd. 196, blz. 303.
- Hornowski, J.: „Untersuchungen über Atherosclerosis.“ Virch. Arch. 1914, Bd. 215, blz. 280.
- Hueck, W.: „Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose.“ Münch. Med. Wochenschr. 1920, No. 19, blz. 535; No. 20, blz. 573; No. 21, blz. 606.
- Hueck, W. und Wacker: „Ueber experimentelle Arteriosklerose und Cholesterinämie.“ Münch. Med. Wochenschr. 1913, No. 38, blz. 2097.
- Hymans van den Bergh, A. A.: „Over een borstkasmissvorming: de tetraëdrische borstkas.“ Ned. Tijdschr. v. Gen. 1919, Tweede Helft, No. 17, blz. 1245.
- Ignatowsky, H.: „Ueber die Wirkung des tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens.“ Virch. Arch. 1909, Bd. 198, blz. 248.
- Jaffé, R.: „Beiträge zur vergleichenden geographischen Pathologie von Venezuela.“ Frankf. Z. f. Pathol. 1938, No. 51, blz. 410.
- „Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere.“ Berlin 1931, Julius Springer.
- Jeddelloh, B. zu: „Untersuchungen zur Histologie chronischer Stauungslungen.“ Ziegl. Beitr. 1931, No. 86, blz. 387.
- Jones en Rogers: „The incidence of streptococcal infections in cardiovascular sclerosis.“ Ann. o. int. Med. 1935, No. 8, blz. 834.
- Jores, L.: „Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose.“ Wiesbaden 1903.
- „Ueber die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens.“ Ziegl. Beitr. 1902, No. 31, blz. 183.
- Josué, O.: „Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines.“ Presse méd. 1903, No. 92, blz. 798.
- Kirch, E.: „Tierexperimentelle Erzeugung rechtsseitiger Herzhypertrophie durch Quecksilberembolie der Lungen.“ Centr. bl. Sonderbd. z. Bd. 58, 1933, blz. 103.
- Klotz, O.: „Experimentelle Arbeits-Arteriosklerose.“ Centr. bl. 1908, No. 19, blz. 535.
- Knack, A.: „Ueber Cholesterinsklerose.“ Virch. Arch. 1915, Bd. 220, blz. 36.
- Köster: naar Jores.
- Krause, C.: „Ueber pathologische Veränderungen in der Arteria pulmonalis des Hundes, ins besondere bei Stuttgarter Hundes-

- seuche." Zeitschr. f. Infekt. krankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, 1922, Bd. 23, blz. 104.
- „Pathologie der Blutgefäße der Tiere." Ergebn. d. all. Path. u. path. Anat. 1927, No. 22, blz. 350.
- K r u t z s c h, G.: „Ueber rechtsseitiger Herzhypertrophie durch Einengung des Gesamtquerschnittes der kleineren und kleinsten Lungenarterien." Frankf. Z. f. Path. 1920, No. 23, blz. 247.
- K u h l m a n n, F.: „Lungengefäßsperrern beim Asthma bronchiale." Dtsche Med. Wochenschr. 1939, No. 21, blz. 833.
- L a a c h e: Dtsche Med. Wochenschr. 1899, No. 2.
- L a n d é e n S p e r r y: „Human atherosclerosis in relation to the cholesterol content of the bloodserum." Arch. o. Pathol. 1936, vol. 22, No. 3, blz. 301.
- L a n g, G.: „Zur Frage der Thrombarteriolitis pulmonum." Dtsch Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 43, blz. 359.
- L a n g e, F.: „Studien zur Pathologie der Arterien, ins besondere zur Lehre von der Arteriosklerose." Virch. Arch. 1924, Bd. 248, blz. 463.
- L a u r a, G.: Centr.bl. 1937, Bd. 67, blz. 243.
- L é v y, M. e n L é v y, E.: „Le traitement de l'hypercholestérolémie par la thyroxine." Presse méd. 1932, No. 13, blz. 240.
- L i n d e n W. z u r: „Isolierte Pulmonalsklerose im jüngsten Kindesalter." Virch. Arch. 1924, Bd. 252, blz. 229.
- L j u n g d a h l, M.: „Untersuchungen über die Arteriosklerose des kleinen Kreislaufs." Wiesbaden 1915.
- L o e s c h k e: Handboek van H e n k e - L u b a r s c h.
- M a r c h a n d: „Ueber Arteriosklerose." Verhandl. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904, blz. 23.
- M e n n e, B e e m a n e n L a b b y: „Cholesterol-induced arteriosclerosis in rabbits with variations due to altered states of thyroid." Arch. o. pathol. 1937, No. 5, blz. 612.
- M i e r e m e t, C. W.: „Over pyramidevormige borstkasvorming en over hartvergrooting." Ned. Tijdschr. v. Gen. 1923, Eerste Helft B, blz. 2503.
- M ö b i t z, W.: „Die klinische Diagnose der schweren durch eine isolierte primäre Arteriosklerose der Lungengefäße hervorgerufenen Herzinsuffizienz." Dtsch Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 142, blz. 115.
- M ö l l g a a r d: geciteerd volgens D a l y.
- M ö n c k e b e r g, J. G.: „Ueber die reine Mediaverkalkung der Extremitätsarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose." Virch. Arch. 1903, Bd. 171, blz. 141.
- „Ueber die genuine Arteriosklerose der Lungenarterien." Dtsche Med. Wochenschr. 1907, No. 31, blz. 1243.
- M o n t g o m e r y: „A case of pulmonary artery thrombosis with Ayerza's syndrome." The Journ. o. Path. a. Bact. 1935, blz. 221.
- M o s c h e w i t z, E.: „The cause of arteriosclerosis." The Am. Journ. o. t. Med. Sc. 1929, blz. 244.

- „Der intravasculäre Druck als Ursache der Arteriosklerose.” Virch. Arch. 1932, Bd. 283, blz. 282.
- Münzner, E.: „Gefäßszklerosen.” Wien. Arch. f. inn. Med. 1921, Bd. 2, blz. 1.
- Oberndorfer: „Pulmonalsklerose.” Klin. Wochenschr. 1923, No. 37/38, blz. 1780.
- Oszacki, A.: „Recherches sur la sclérose de l'artère pulmonaire.” Ann. d. Méd. 1938, T. 43, No. 4, blz. 320.
- Oszacki, A. en Szczeklik, E.: „Recherches sur la sclérose de l'artère pulmonaire.” Ann. d. Méd. 1938, T. 44, No. 2, blz. 105.
- Parker en Weiss: „The nature and significance of the structural changes in the lungs in mitralstenosis.” The Am. Journ. o. Pathol. 1936, No. 5, blz. 573.
- Van der Perk, S. A.: „Ontleedkundig en proefondervindelijk onderzoek over veranderingen aan het elastisch weefsel in het beginstadium van arteriosclerose. Diss. Groningen 1922.”
- Posselt, A.: „Die Erkrankungen der Lungenschlagader.” Ergebn. 1909, I. Abt. blz. 298.
- „Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose.” Münch. Med. Wochenschr. 1908, No. 31, blz. 1625.
- „Zur Pathologie und Klinik der primären Atherosclerosis pulmonalis.” Wien. Arch. f. inn. Med. 1925, Bd. 11, blz. 357.
- Rabinowitch: „Arteriosclerosis in diabetes.” Ann. o. int. Med. 1935, No. 8, blz. 1436.
- Ribbert, H.: „Ueber die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima.” Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch. 1904, 8. Tag. blz. 168.
- Ricker, G.: „Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien.” Springer, 1927.
- Rohrschneider: „Beitrag zur Kenntnis der experimentellen Hypercholesterinämie des Kaninchens.” Virch. Arch. 1925, Bd. 256., blz. 139.
- Rokitansky: Zie Jores.
- Romberg, E.: „Ueber Sklerose der Lungenarterie.” Dtsch Arch. f. klin. Med. 1891, Bnd 48, blz. 197.
- Rosenthal: „Studies in atherosclerosis: chemical, experimental and morphologic.” Arch. o. Path. 1934, vol. 18, No. 4, 5 en 6, blz. 473, 660 en 827.
- Rössle, R.: „Ueber Hypertrophie und Organkorrelation.” Münch. Med. Wochenschr. 1908, No. 8, blz. 377.
- Bemerkungen zum Verhandlungsgegenstand: „Arteriosklerose.” Compt. Rend. d. 1. Ite Conf. Int. d. Path. Géogr. Utrecht 1934, blz. 503.
- Saltzykow, G.: „Atherosklerose bei Kaninchen.” Ziegl. Beitr. 1908, Bd. 43, blz. 147.
- „Experimentelle Atherosklerose.” Ziegl. Beitr. 1914. Bd. 57, blz. 415.

- Sauné: „De l'athérome de l'artère pulmonaire.” Thèse Paris 1877.
Gecit. volgens Ljungdahl.
- Schmidtmann, M.: „Experimentelle Studien zur Pathogenese der Arteriosklerose.” Virch. Arch. 1922, Bd. 237, blz. 1.
- „Cholesterin und Blutdruck.” Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch. 1925, 20. Tag. blz. 118.
- Schönheimer: „Ueber die experimentelle Cholesterinkrankheit des Kaninchens.” Virch. Arch. 1924, Bd. 249, blz. 1.
- Schultz, A.: „Pathologie der Blutgefäße.” Ergebnisse d. all. Path. u. path. Anat. 1927, blz. 207.
- Schütte, H.: „Rechtsseitige Herzhypertrophie, hervorgerufen durch eine entzündliche Veränderung der kleinen Lungenarterien.” Centr. bl. 1914, Bd. 25, blz. 483.
- Seely, H.: „Primary obliterative pulmonary arteriolar sclerosis. Journ. o. t. Am. Med. Ass. 1938, vol. 110, No. 11, blz. 792.
- Smith en Bennet: „Pulmonary hypertension in rats living under compressed air conditions.” Journ. o. exp. Med. 1934, No. 59, blz. 181.
- „Morphological changes in the lungs of rats living under compressed air conditions.” Journ. o. exp. Med. 1932, No. 56, blz. 79.
- Ssokoloff, N.: „Experimentelle Untersuchungen über die Hypercholesterinämie.” Virch. Arch. 1923, Bd. 245, blz. 203.
- Staemmler, M.: „Zur Pathologie des sympathischen Nervensystems, im besonderen über seine Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose.” Ziegl. Beitr. 1923, No. 71, blz. 388.
- „Gibt es eine primäre Hypertonie im kleinen Kreislauf?” Arch. f. Kreisl. forsch. 1938, Bd. III, blz. 125.
- Steinberg, U.: „Systematische Untersuchungen über die Arteriosklerose der Lungenschlagadern.” Ziegl. Beitr. 1929, Bd. 82, blz. 307 en 443.
- Steinbiss, W.: „Ueber experimentelle alimentäre Atherosklerose.” Virch. Arch. 1913, Bd. 212, blz. 152.
- Stieglitz, L.: „Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung, mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen am Nervensystem.” Arch. f. Psych. 1892, Bd. 24, blz. 1.
- Stuckey, N.: „Ueber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei der Fütterung mit verschiedenen Fettsorten.” Centr. bl. 1912, Bd. 23, blz. 910.
- Tendeloo, N. Ph.: „Algemeene Ziektekunde.” 1938.
- Thölldte, M.: „Hypercholesterinämie, Blutdruck und Gefäßveränderungen im Tierversuch.” Ziegl. Beitr. 1927, Bd. 77, blz. 61.
- Thoma: naar Jores en Ljungdahl.
- Torhorst, H.: „Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien.” Ziegl. Beitr. 1904, Bd. 36, blz. 210.
- Tosetti: „Ueber das Verhalten der Arteriolen und Venülen der Lunge in einigen Formen von Arteriosklerose des kleinen Kreislaufs.” Centr. bl. 1939, No. 71, blz. 375.

- Valera, B. en Collazo, J.: „Experimentelle Arteriosklerose im Verlaufe der Hypervitaminose D bei Kaninchen und Ratten.“ Virch. Arch. 1930, Bd.: 274, blz. 270.
- Versé, M.: „Ueber die experimentelle Lipo-cholesterinämie.“ Ziegl. Beitr. 1917, Bd. 63, blz. 789.
- „Zur Frage der experimentellen Atherosklerose.“ Dtsche Med. Wochenschr. 1925, No. 2, blz. 49.
- Waterman, N.: „Arteriosclerose door adrenaline.“ Diss. Leiden 1907.
- Wätjen: „Isolierte Sklerose der Pulmonalarterien im jüngsten Kindesalter.“ Dtsche Med. Wochenschr. 1924, No. 22.
- „Zur Kenntnis der Pulmonalsklerose im Säuglingsalter.“ Verhandl. d. Dtschen Path. Gesellsch. 1926, 21. Tag., blz. 259.
- Wegelin, C.: Compt. Rend. d. 1. IIe Conf. Int. d. Path. Géogr. Utrecht, 1934, blz. 502.
- Wiese, F.: „Ueber Thrombarteriitis obliterans der Lungenarterien.“ Frankf. Z. f. Path. 1936, No. 49, blz. 155.
- Ziegler, K.: „Ueber die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehungen zur Arteriosklerose.“ Ziegl. Beitr. 1905, Bd. 38, blz. 229.
- Zinserling, W. D.: „Untersuchungen über Atherosklerose.“ Virch. Arch. 1925, Bd. 255, blz. 677.

